



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Dirección General de Estudios de Posgrado

Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado

Programa de Segunda Especialización en Medicina

**Investigación de la variabilidad biológica del perfil
hepático en el laboratorio central del Hospital Nacional
Edgardo Rebagliati 2010**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Patología Clínica

AUTOR

Eduardo David Enrique ANGULO VARGAS

Lima, Perú

2011



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Angulo, E. Investigación de la variabilidad biológica del perfil hepático en el laboratorio central del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati 2010 [Trabajo de Investigación]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2011.

Dedicatoria:

A mi madre por su enorme amor, apoyo y comprensión, a mi hermano José que estará siempre en mi corazón y a mis maestros de San Marcos por inculcarme la mística que necesita la formación y el ejercicio de la medicina.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradecer a Dios por darnos la dicha de la salud y el bienestar físico y mental.

A mi madre, por ser como es, por su inmenso amor y apoyo, por ser la representación de Dios en la tierra.

A mi familia, por su apoyo y comprensión, por darme los valores que forjaron mi vida, y en especial a mis hermanas Nena y Beba por su apoyo constante participando incluso en el estudio.

Quiero agradecer a las personas que colaboraron con la realización de este trabajo:

A la Dra. Delia Huayanay, Jefa del Dpto. de Patología Clínica del HNERM por facilitarme todas la coordinaciones necesarias para este trabajo,

A Violeta Díaz, secretaria del Dpto. de Patología Clínica del HNERM, porque sin su apoyo este trabajo no hubiera sido posible,

A Patricia Echevarría, técnica de laboratorio del Dpto. de Patología Clínica del HNERM, por su apoyo en la parte operativa,

Finalmente, a todas voluntarias por su participación desinteresada para lograr los objetivos de este trabajo.

RESUMEN

El presente trabajo de investigación titulado **“Investigación de la variabilidad biológica del perfil hepático en el Laboratorio Central del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2010”**. La investigación estuvo orientada a determinar la magnitud de la variabilidad biológica intraindividual e interindividual en los parámetros del perfil hepático en el Laboratorio Central del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati, para ello se realizó un estudio prospectivo, de casos.

La muestra seleccionada estuvo comprendida por 38 casos (en el periodo que corresponde al estudio). Todas las participantes dieron su consentimiento informado. Los instrumentos empleados estuvieron conformados por una ficha de recolección de datos convenientemente elaborada para los fines de estudio. Las variables fueron determinadas a través del análisis de la varianza (ANOVA).

Se concluye en el estudio que: No hay significancia estadística en torno a la variabilidad biológica intraindividual y la edad. Hay significancia estadística entre la variabilidad biológica intraindividual y el IMC para la TGP, donde a mayor IMC mayor será la variabilidad biológica ($P < 0.05$). Hay significancia estadística entre la variabilidad interindividual y el IMC para la GGTP, donde a mayor IMC mayor será la variabilidad interindividual ($P < 0.05$). Hay significancia

estadística entre la variabilidad interindividual y la edad para la fosfatasa alcalina, donde a mayor edad menor será la variabilidad interindividual($P < 0.05$).

PALABRAS CLAVE: variabilidad biológica, índice de individualidad, valor de referencia del cambio.

ÍNDICE GENERAL

	<u>Pág</u>
<u>INTRODUCCION</u>	01
 <u>CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</u>	
1.1 Identificación del Problema	04
1.2 Formulación del Problema.....	07
1.3 Formulación Objetivos.....	07
1.3.1 Objetivo General	07
1.3.2 Objetivos Específicos	07
1.4 Importancia, Alcances y Justificación de la Investigación.....	08
1.4.1 Importancia	08
1.4.2 Alcances	10
1.4.3 Justificación	10
1.5 Limitaciones de la Investigación	11
 <u>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL</u>	
2.1 Fundamentos Teóricos	12
 <u>CAPÍTULO III: METODOLOGÍA EMPLEADA</u>	
3.1 Identificación de las Variables	42
3.1.1 Variables	42
3.1.2 Operacionalización de Variables	42
3.2 Tipo de Investigación	43
3.2.1 Diseño de Investigación	43
3.3 Población de Estudio	43
3.3.1 Universo.....	43
3.3.2 Selección y tamaño de muestra.....	43
3.3.3 Unidad de análisis	43
3.3.4 Criterios de Inclusión	44
3.3.5 Criterios de Exclusión.....	44
3.4 Técnica	44
3.5 Tratamiento Estadístico	47
 <u>CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN DE RESULTADOS</u>	
4.1 Presentación de Resultados	49
<u>CAPITULO V: DISCUSION</u>	72
<u>CAPITULO VI: CONCLUSIONES</u>	80
<u>CAPITULO VII: RECOMENDACIONES</u>	81
<u>CAPITULO VIII: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	83
<u>IX ANEXOS</u>	

INDICE DE TABLAS

	Pag
Tabla N01. Edad de las participantes en el estudio.....	50
Tabla N02. IMC de las participantes en el estudio.....	51
Tabla N03. Magnitud de la variabilidad total, biológica y analítica intraindividual de la albumina.....	52
Tabla N04. Magnitud de la variabilidad total, biológica y analítica intraindividual de la bilirrubina total.....	54
Tabla N05. Magnitud de la variabilidad total, biológica y analítica intraindividual de la fosfatasa alcalina.....	55
Tabla N06. Magnitud de la variabilidad total, biológica y analítica intraindividual de la GGT.....	56
Tabla N07. Magnitud de la variabilidad total, biológica y analítica intraindividual de las proteínas totales.....	57
Tabla N08. Magnitud de la variabilidad total, biológica y analítica intraindividual de la TGO.....	58
Tabla N09. Magnitud de la variabilidad total, biológica y analítica intraindividual de la TGP.....	59
Tabla N10. Magnitud de la variabilidad biológica intra e interindividual en parámetros del perfil hepático.....	61
Tabla N11. Variabilidad biológica intraindividual según	

edad en parámetros del perfil hepático.....	62
Tabla N12. Variabilidad biológica intraindividual según	
IMC en parámetros del perfil hepático.....	64
Tabla N13. Variabilidad interindividual según edad	
en parámetros del perfil hepático.....	66
Tabla N14. Variabilidad interindividual según IMC	
en parámetros del perfil hepático.....	68
Tabla N15. Índice de individualidad en parámetros	
del perfil hepático.....	70
Tabla N16. Relacion variabilidad analítica/intraindividual	
y variabilidad analítica/interindividual en parámetros	
del perfil hepático.....	70
Tabla N17. Valor de referencia del cambio en parámetros del	
perfil hepático.....	71

INTRODUCCION

Los componentes de una muestra biológica están sometidos a variaciones por el hecho de pertenecer a un ser vivo. Así, influyen la edad, el crecimiento, el sexo (por ejemplo los cambios hormonales en las mujeres), la dieta, el peso y el ejercicio físico; como no, las modificaciones consecuencia de enfermedades y su tratamiento; las variaciones dentro del día y estacionales, así como la variación debido al equilibrio entre el recambio metabólico y la regulación homeostática. Esta última es la que, de forma simplificada, se denomina “variabilidad biológica” (VB).

Idealmente en el laboratorio clínico se debería conocer la variabilidad biológica de todos los analitos. En el presente trabajo, investigamos la VB de los analitos que conforman el perfil hepático en mujeres voluntarias sanas, pruebas muy solicitadas en la práctica clínica para el diagnóstico, monitoreo y seguimiento de las diversas patologías hepáticas. A partir de la estimación de la VB podremos inferir algunas especificaciones de la calidad analítica con las que trabaja el Laboratorio Central del Hospital Edgardo Rebagliati de EsSalud.

En la Conferencia de Consenso Internacional de Estocolmo de 1999 se estableció un modelo jerárquico de las especificaciones de la calidad, entre las cuales se encuentran las derivadas de la VB. Este

modelo propone unas recomendaciones para mejorar las prestaciones analíticas de los laboratorios basándose en cinco puntos:

1. Evaluación del efecto de las prestaciones analíticas en los resultados clínicos.
2. Evaluación del efecto de las prestaciones analíticas en :
 - a) Datos basados en componentes de la VB.
 - b) Datos basados en el análisis de las opiniones de los clínicos.
3. Recomendaciones publicadas por profesionales de organismos expertos (locales, nacionales o internacionales).
4. Objetivos aportados por organismos reguladores y organismos evaluadores de la calidad externa.
5. Objetivos basados en recurrir al estado del arte;
 - a) Los demostrados con datos de controles de la calidad externa.
 - b) Los encontrados en publicaciones actuales sobre metodología.

Las principales aplicaciones de la VB son: el valor de referencia del cambio, evaluar las prestaciones analíticas, validar sistemas de medidas y métodos analíticos, planificar y diseñar el control interno ,

establecer límites de aceptabilidad de los programas de evaluación externa de la calidad y asegurar que los resultados son adecuados para su uso clínico.

CAPÍTULO I

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 IDENTIFICACIÓN DEL PROBLEMA.

La enfermedad hepática es a menudo clínicamente silente hasta períodos tardíos de su curso. Por esta razón, son generalmente necesarias las pruebas de laboratorio para el reconocimiento y caracterización del tipo de lesión hepática presente.

Las pruebas de laboratorio son usadas por los médicos para el diagnóstico, seguimiento, y pronóstico en pacientes con enfermedad hepática. Un número de factores, primariamente preanalíticos y analíticos, afectan la certeza de los resultados de las pruebas. Las principales características de cualquier prueba son su desvío y su imprecisión.

El desvío es primariamente una característica analítica, por la cual los resultados reportados difieren del valor verdadero. La imprecisión, o falta de reproducibilidad, se debe tanto a factores fisiológicos como analíticos. En el estado basal, los resultados de las pruebas fluctúan en un individuo debido al azar y a la variación predecible; esto se denomina variación intraindividual. El grado de variación puede estar incrementado bajo ciertas condiciones, tales

como ingesta de comida, hora del día, ejercicio, enfermedad aguda, u otras formas de estrés.

En general, para muchas pruebas, hay también diferencias significativas de una persona a otra, lo que se denomina variación interindividual. La variación intraindividual, interindividual, y las causas analíticas de variación deben ser consideradas en la interpretación de los resultados de las pruebas de laboratorio como indicando un cambio en el estado de salud de un individuo.

Las especificaciones para la realización de las pruebas sirven como una guía para el laboratorio sobre el grado de variación analítica que permitirá al médico determinar con certeza el estado fisiológico de un individuo. Las especificaciones para la realización pueden ser establecidas por diferentes métodos, incluyendo (en orden decreciente de importancia) estudios médicos, datos de variación biológica, opiniones de médicos o de sociedades de profesionales, o datos de pruebas de aprovechamiento, o directivas gubernamentales.

Los objetivos de la realización deben especificar la imprecisión aceptable, el desvío, y el error total. Cuando los objetivos son derivados de datos biológicos, el objetivo *target* para la imprecisión es menos de la mitad de la variación intraindividual para la prueba, mientras que el objetivo para el desvío es menor que un cuarto del

promedio de la variación intraindividual (cv_i) e interindividual (cv_g), calculado como $1/4 (cv_i^2 + cv_g^2)$.

A fin de determinar la probabilidad de que una enfermedad esté presente, los resultados de una prueba son típicamente comparados con valores obtenidos a partir de individuos sanos; el rango de tales resultados es denominado intervalo de referencia, en tanto que los extremos superior e inferior del intervalo son denominados límites de referencia superior e inferior, respectivamente.

Si bien hay investigaciones acerca de la variabilidad biológica en pruebas hepáticas éstas se basan en poblaciones con características diferentes a la nuestra y muchas veces nos basamos para clasificar resultados como anómalos en límites de referencia contemplados en los insertos de los reactivos que fueron determinados en otras latitudes.

El laboratorio de inmunoquímica del Hospital Rebagliati necesita conocer la variabilidad biológica de las pruebas hepáticas de su población que permitirá evaluar algunas especificaciones de la calidad con las que trabaja en el marco de la evaluación interna y externa de la calidad, básicamente por comparación con cifras internacionalmente establecidas (sobre todo por la comisión analítica de la calidad de la Sociedad Española de Química Clínica).

1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Cuál es la magnitud de la variabilidad biológica intraindividual e interindividual en los parámetros del perfil hepático en el Laboratorio Central del Hospital Rebagliati?

1.3 FORMULACIÓN DE OBJETIVOS

1.3.1 OBJETIVO GENERAL:

- Determinar la magnitud de la variabilidad biológica intraindividual e interindividual en los parámetros del perfil hepático en el Laboratorio Central del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati.

1.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Determinar la variabilidad biológica intraindividual según la edad y el IMC.
- Determinar la variabilidad biológica interindividual según la edad y el IMC.
- Determinar el índice de individualidad según parámetros del perfil hepático.

- Estimar el Valor de Referencia del Cambio de las participantes para los parámetros del perfil hepático.

1.4 IMPORTANCIA Y ALCANCES DE LA INVESTIGACIÓN

1.4.1 IMPORTANCIA

Uno de los exámenes de laboratorio más frecuentemente solicitados es el perfil hepático dada la alta prevalencia de hepatopatías y la importancia del examen en el diagnóstico y seguimiento de la patología hepática.

Cuando se obtiene un resultado en el laboratorio nos preguntamos por el grado de incertidumbre del mismo. Es aquí surge el concepto de variabilidad total que es la suma de todos los factores biológicos que operan desde antes de la toma de muestra, combinados con los factores analíticos que intervienen durante su estudio en el laboratorio.

La variabilidad total es entonces la suma de la variabilidad analítica y la variabilidad biológica. La variación biológica (VB) es la fluctuación biológica de un constituyente en un fluido biológico, considerado de forma individual o entre diferentes individuos. Existen 2 componentes en la VB: la variación en un individuo alrededor del

punto homeostático (variación individual) y las diferencias en los puntos homeostáticos en un grupo de individuos (variación interindividual), que en términos matemáticos se expresan como coeficientes de variación: CVi y CVg.

Es importante conocer la variabilidad biológica del perfil hepático por muchos motivos entre ellos porque se trataría de una forma de explorar a nuestra propia población y su idiosincrasia con respecto a la variación de los puntos hemostáticos. Sirve también para saber si estamos cumpliendo con ciertas especificaciones de la calidad en función del nivel máximo permitido de variabilidad analítica, variabilidad intra e interindividual expresadas en términos de coeficiente de variación.

Cumplir con las especificaciones de calidad redundará en favor de los pacientes y dará nuevas herramientas al clínico al interpretar una prueba y determinar si la variación observada corresponde a un verdadero cambio de la condición clínica del paciente o no.

En este trabajo se determinará la variabilidad biológica del perfil hepático en sujetos sanos, puesto que no se ha realizado previamente en nuestro hospital y esto servirá como punto de partida para el estudio de esta variabilidad en diferentes patologías hepáticas.

1.4.2 ALCANCES DE LA INVESTIGACIÓN

Los datos que se obtuvieron nos dieron una idea general sobre la magnitud de la variabilidad biológica intraindividual e interindividual en los parámetros del perfil hepático en el Laboratorio Central del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati. A través de su cálculo entendimos la gran relevancia de la variabilidad biológica en torno a las especificaciones de la calidad y el rol fundamental que cumple el laboratorio en el cuidado de la salud de los pacientes.

1.4.3 JUSTIFICACIÓN.

1.4.3.1 Justificación legal

Base Legal: Constitución Política del Perú, Plan Nacional de Desarrollo, Ley General de Salud, Ley Orgánica del Sector Salud, Decreto Ley 584 y su reglamento 00292 SA Reglamento del Sistema Nacional del Residentado Médico RS-N°002-2006-SA, artículo 28, inciso b).

1.4.3.2 Justificación teórica

En este trabajo se determinará la variabilidad biológica del perfil hepático en sujetos sanos, puesto que no se ha realizado previamente

en nuestro hospital y esto servirá como punto de partida para el estudio de esta variabilidad en diferentes patologías hepáticas. Asimismo inferiremos algunas características de calidad con la que está trabajando el laboratorio.

1.5 LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN

Las principales limitaciones encontradas son:

- Escaso financiamiento para la ejecución de la investigación, ya que a nivel hospitalario, se requiere de un elevado financiamiento.
- La dificultad para acceder a investigaciones sobre el tema en nuestro medio, por la poca presencia de trabajos como el de esta investigación.
- La dificultad para conseguir voluntarios sanos para el estudio.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1 FUNDAMENTOS TEÓRICOS.

La variabilidad y la incertidumbre son inherentes a todos los fenómenos observados. Tomando esto en consideración, el laboratorio debe tratar de controlar tales fenómenos para establecer límites de referencia de salud y enfermedad ⁽¹⁾.

Confiabilidad: para que un resultado de laboratorio pueda ser considerado confiable, es indispensable que sea preciso y exacto.

Precisión: llamamos precisión a la repetibilidad o reproducibilidad de resultados que se logra de manera intra o interlaboratorios. La reproducibilidad se cuantifica por lo general en el laboratorio clínico a través del coeficiente de variación porcentual, independientemente de que se trate de un fenómeno analítico o biológico ⁽²⁾.

$$\text{CV\%} = (\text{Desviación estándar/media}) * 100$$

Para evaluar la variabilidad total en el laboratorio clínico, el primer paso es el de medir la imprecisión. Supongamos, por ejemplo,

que obtenemos una serie de muestras de cinco individuos en un lapso de tiempo determinado para evaluar sodio en suero. Al realizar las pruebas, tendríamos una serie de resultados semejantes pero nunca idénticos por el fenómeno de variabilidad total. No hay que olvidar que el proceso de medición por sí mismo es capaz de introducir variación al fenómeno observado. La confiabilidad es inversamente proporcional a la variabilidad.

La variabilidad observada en el laboratorio clínico es la suma de todos los factores biológicos que operan desde antes de la toma de muestra, combinados con los factores analíticos que intervienen durante su estudio en el laboratorio ⁽³⁾.

De esta manera, conforme al teorema de Pitágoras, la variabilidad total (VT) es la raíz cuadrada de la suma del cuadrado de la VB más el cuadrado de la variabilidad analítica (VA).

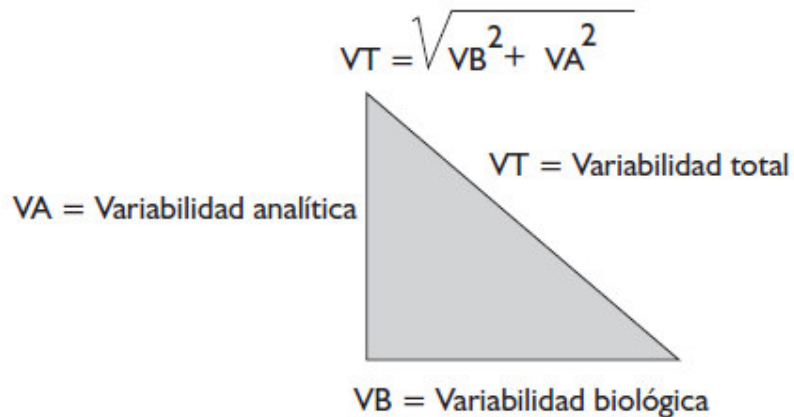
La VB es la resultante de todos los factores que interactúan en y entre los individuos y de esta manera condicionan el estado de salud o enfermedad.

La variación biológica (VB) es la fluctuación biológica de un constituyente en un fluido biológico, considerado de forma individual o entre diferentes individuos.

Variabilidad total

CC = Control de calidad

CC = Variabilidad analítica < variabilidad biológica



Existen 2 componentes en la VB: la variación en un individuo alrededor del punto homeostático (variación individual) y las diferencias en los puntos homeostáticos en un grupo de individuos (variación interindividual), que en términos matemáticos se expresan como coeficientes de variación: CVi y CVg respectivamente ⁽⁴⁾.

Didácticamente, la VB se ha clasificado como:

- ❖ Hereditaria: factores congénitos
- ❖ Fisiológica: factores ambientales
- ❖ Reactiva: respuesta a la agresión
- ❖ Iatrogénica: secundaria a intervención médica.

Existen dos niveles de VB:

- ❖ VBI: variabilidad biológica individual.
- ❖ VBG: variabilidad biológica grupal o interindividual.

De tal manera que podemos definir al estado de salud como aquel en el que la variabilidad individual es menor que la variabilidad grupal, dando como consecuencia que los resultados de las pruebas realizadas se encuentren dentro de los límites de referencia ⁽⁷⁾:

VBI<VBG.

Existen muchos estudios que demuestran que la variación individual es menor que la variación interindividuos en cuando menos 50%.

Hasta hace unas tres décadas se sabía muy poco sobre la variabilidad, destacando sobre todo los factores relacionados a la edad, el sexo y la nutrición. Gran parte de lo conocido se basaba en la intuición. El médico intentaba comparar los resultados obtenidos en sus pacientes con los que los laboratorios observaban en muestras de individuos supuestamente sanos (cifras normales); sin embargo, se olvidaba que los “límites de referencia” contra los que se deseaba comparar al paciente se habían obtenido en condiciones ideales en las que se había controlado al máximo la VB.

Para obtener el máximo beneficio de los resultados de laboratorio es indispensable tomar en consideración la VB, conociendo y vigilando los factores preanalíticos, dentro de los que hay algunos que no son modificables, como la edad y el sexo, además de los que se consideran controlables y que incluyen el ejercicio, el estado nutricional, la dieta y el uso de medicamentos ⁽⁵⁾.

El envejecimiento se inicia desde antes del nacimiento. Muchas variables de laboratorio cambian aún desde la vida intrauterina. No es lógico esperar los mismos límites de referencia en la infancia, la adolescencia, la vida adulta y la senilidad. Un buen ejemplo es el de la fosfatasa alcalina que en la niñez se encuentra en cifras muy superiores a las de la edad adulta, particularmente en cuanto a la fracción ósea (termolábil).

Por otro lado, el paciente debe tener un ayuno de 10+/-2 h. un ayuno prolongado, además de hipoglucemia, produce cambios en diversos análisis, particularmente en el funcionamiento hepático: hiperbilirrubinemia, hipoproteinemia, incremento de ácidos grasos y de aminoácidos ⁽⁶⁾.

En tanto, la ingesta reciente de alimentos produce leucocitosis, hiperglicemia, elevación de fosfatasa alcalina, potasio y triglicéridos. Ciertos alimentos producen cambios interesantes. El consumo de

grasas insaturadas y fibra disminuye el colesterol. El vino tinto y el aceite de oliva incrementan los niveles de lipoproteínas de alta densidad. Una dieta rica en carnes y purinas eleva las cifras de urea y ácido úrico. El consumo de café libera catecolaminas y modifica la glicemia y los ácidos grasos. El consumo de alcohol es particularmente interesante ya que modifica uratos, osmolalidad, cetonas y múltiples enzimas.

Los fármacos, drogas y medicamentos pueden interferir de muchas maneras con los resultados de laboratorio. Sin embargo, son dos los grandes grupos que debemos considerar: la interferencia in vivo, o interferencia biológica, y la interferencia in vitro, o analítica.

El ejercicio es una fuente importante de variabilidad, por lo que se recomienda que las pruebas de laboratorio se realicen después del reposo porque aumenta enzimas musculares: TGO, CPK, DHL, aldolasa; modifica el balance energético: glucosa, lípidos, ácidos grasos, lactato, aminoácidos ⁽⁷⁾.

Variabilidad Analítica (VA): Son todos los factores propiamente analíticos que intervienen en la obtención de un resultado de laboratorio, como la metodología empleada, los controles, etc.

Para obtener el máximo beneficio de los estudios, el médico y el laboratorio se deben asegurar de que el paciente esté en condiciones tan controladas como sea posible para lograr de esta manera que los resultados sean útiles.

La calidad de la toma de muestra incide directamente en la calidad de los resultados que se obtienen. La postura, el tipo (arterial o venoso), la duración de la venopunción, el uso de torniquete, la contaminación de especímenes por anticoagulantes o microorganismos, problemas de transporte y almacenamiento de la muestra, hemólisis...todos estos factores influyen también ⁽⁸⁾.

Control de calidad analítico: se puede definir que existe un estado de control cuando los procedimientos establecidos en el laboratorio permiten lograr que:

$$VA < VBI < VBG$$

Además del coeficiente de variación porcentual, existen otras mediciones que resultan muy útiles para comprender la incertidumbre y la variabilidad biológica individual y grupal. La correlación de los coeficientes de variación biológicos con el coeficiente de variación analítico recibe el nombre de coeficiente de variación relativo ⁽⁹⁾:

$$\text{CVR} = \text{CVA}/\text{CVB}$$

Para su interpretación, se han desarrollado diversos criterios. Uno de los más ampliamente aceptados es el descrito por Tonks en 1958, y se establece que la VA debe ser de 50% de la VBI y 25% de la VBG.

Años más tarde, el criterio fue modificado por E. Cotlove y aceptado en la conferencia del Colegio Americano de Patólogos que se llevó a cabo en Aspen Colorado en 1977. Ambos criterios (VBG y VBI) se redujeron a la mitad en función del desarrollo tecnológico y la reducción de la imprecisión como consecuencia del surgimiento de los métodos automatizados, quedando en menos de 25% para la variabilidad individual y en menos de 12.5% para la grupal ⁽¹⁰⁾.

Para que una prueba de laboratorio se encuentre en control, el CVR siempre deberá ser de menos de 1.0 ya que de otra manera se presentarán resultados falsos, positivos y negativos.

El índice de individualidad (II) se calcula como:

$$\text{II} = \text{CV}_{(i+a)}/\text{CV}_g$$

El índice proporciona información acerca de la utilidad de los valores de referencia basados en la población ⁽¹¹⁾. Si el índice es bajo (<0.6), es probable que un valor anormal para una persona caiga

dentro del intervalo de referencia; inversamente, el marcador es útil para propósitos de monitoreo. Un índice alto (>1.4) es capaz de separar valores normales y anormales.

Monitoreo de pacientes individuales: Ante un resultado de laboratorio siempre hay que tener en cuenta:

- El paciente mejora
- El paciente empeora
- Variación preanalítica
- Variación biológica y
- Variación analítica-cambios en el sesgo y precisión inherente

Por lo tanto, si las fuentes preanalíticas de variación son minimizadas por una buena flebotomía y transporte de muestras estándar, técnicas de manipulación y almacenamiento, entonces determinar si un paciente mejora o empeora, el cambio debe exceder la variación inherente debido a variación analítica y biológica ⁽¹²⁾. El valor de referencia del cambio (VRC) debe exceder:

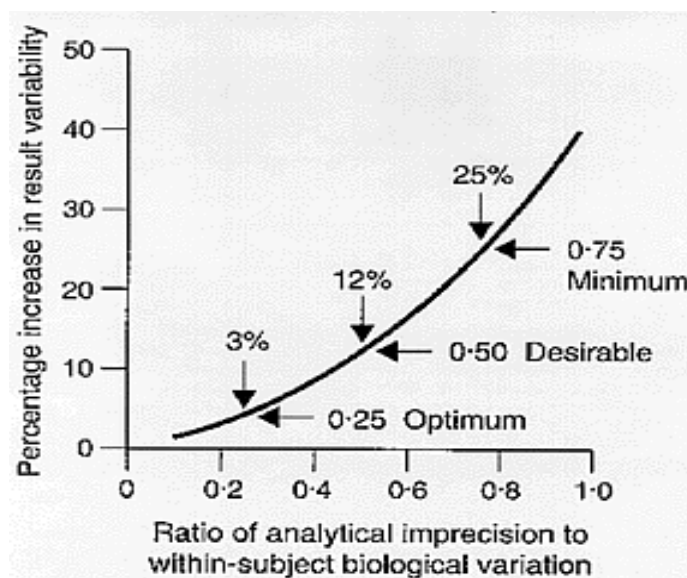
$$2^{0.5} \cdot Z \cdot [CV_A^2 + CV_I^2]^{0.5}$$

Es evidente que, teniendo en cuenta el efecto de precisión analítica en el contexto de las necesidades médicas de seguimiento de

los cambios de un paciente, la atención a la variabilidad biológica es mandatoria y la variación intraindividual es importante ⁽¹³⁾. La cantidad de variabilidad añadida a la variabilidad verdadera del resultado de la prueba (biológica) por análisis (precisión) puede ser fácilmente calculada y una representación gráfica de la variabilidad añadida cuando CVA es fracciones diferente de CVi.

Cuando se incrementa la VA, la cantidad de error añadida se incrementa- y este incremento no es sólo lineal ⁽¹⁴⁾. El concepto que la variación analítica debe ser menos de la mitad del promedio de la variación biológica intraindividual fue primero propuesto por Cotlove et al. La base estadística fue elaborada por Harris quien demostró que si el coeficiente de variación es menos de la mitad del promedio de la variación intraindividual, es decir $CVA < 0.5CVi$ entonces la cantidad de variabilidad añadida es 10% (en realidad 11.8%), lo cual es considerado “razonable” ⁽¹⁵⁾.

Porcentaje de incremento en la variabilidad del resultado de la prueba debido a imprecisión analítica (expresada como una relación de variación analítica a variación biológica intraindividual).



Este concepto ha sido ampliado recientemente. Incrementar la imprecisión analítica en relación a la variación biológica intraindividual incrementa la variabilidad del resultado del test ⁽¹⁶⁾.

El análisis numérico más detallado mostró que cuando $CVA < 0.75CV_i$ entonces se añade 25% de variabilidad a la variabilidad del resultado del test, cuando $CVA < 0.50CV_i$ 12% de variabilidad es añadida, cuando $CVA < 0.25CV_i$ entonces un máximo de 3% de variabilidad es añadida. En consecuencia se propone que:

Performance deseable es definida por $CVA < 0.5CV_i$ y que las especificaciones de calidad generados deben considerarse como de aplicación general, pero los usuarios de las especificaciones de la calidad basadas en la biología podrían considerar la posibilidad que

Performance óptimo puede ser definido por $CVA < 0.25CV_i$ y que las más exigentes especificaciones de calidad generadas usando esta fórmula deben ser usadas para aquellas cantidades para las que los estándares de performance deseables fueron fácilmente alcanzados con la metodología y la tecnología actual, y que

Performance mínima fue definida por $CVA < 0.75CV_i$ y que las menores especificaciones de calidad generadas usando esta fórmula debe ser usada para aquellas cantidades para las cuales los estándares de performance deseables no fueron alcanzables con la metodología y la tecnología actual.

La enfermedad hepática es a menudo clínicamente silente hasta períodos tardíos de su curso. Por esta razón, son generalmente necesarias las pruebas de laboratorio para el reconocimiento y caracterización del tipo de lesión hepática presente.

Transaminasas: La aspartato aminotransferasa (AST, también algunas veces denominada SGOT) y la alanina aminotransferasa (ALT,

también a veces denominada SGPT) se encuentran ampliamente distribuidas en las células del cuerpo. AST se encuentra primariamente en corazón, hígado, músculo esquelético y riñón, mientras que ALT se encuentra primariamente en hígado y riñón, con cantidades menores en corazón y músculo esquelético.

Las actividades de AST y ALT en hígado son aproximadamente 7.000 y 3.000 veces las actividades séricas, respectivamente. ALT es exclusivamente citoplasmática; tanto la forma mitocondrial como la citoplasmática de AST se encuentran en todas las células. La vida media de la AST total es 17 ± 5 horas, mientras que la de ALT es 47 ± 10 horas. La vida media de la AST mitocondrial promedia las 87 horas. En adultos, las actividades de AST y ALT son significativamente mayores en hombres que en mujeres, y los intervalos de referencia varían con la edad ⁽¹⁷⁾.

La enfermedad hepática es la causa más importante de aumento de la actividad de ALT y una causa común de aumento de actividad de AST. Hay otros factores distintos de la enfermedad hepática que afectan la actividad de AST y ALT.

Inesperadamente, resultados anormales aparecen como normales en pruebas repetidas. En muchos tipos de enfermedad hepática, la

actividad de ALT es mayor que la de AST; una excepción se ve en la hepatitis alcohólica.

AST y ALT son típicamente medidas por su actividad catalítica⁽¹⁸⁾; ambas requieren 5'-fosfato de piridoxal (P-5'-P) para la máxima actividad, aunque el efecto de la deficiencia de P-5'-P sobre la actividad de ALT es mayor que sobre la de AST⁽¹⁹⁾. En caso de falla renal, las actividades de AST y ALT son significativamente menores que en individuos sanos, tal vez debido a los ligandos del suero para P-5'-P, dado que el P-5'-P total está elevado⁽²⁰⁾. Debido a las marcadas diferencias entre laboratorios, la estandarización de los métodos es una prioridad. En el ínterin, métodos alternativos para minimizar las diferencias entre laboratorios, tales como expresar los resultados como múltiplos del límite de referencia⁽²¹⁾, han mostrado una disminución en la variación entre laboratorios.

Los valores usuales para el error total en las mediciones de ALT son de 20% (CLIA). Los datos clínicos sobre los cuales se basan estos objetivos no están disponibles para la mayoría de las pruebas de laboratorio de evaluación hepática, con la excepción de ALT.

Los ensayos para la actividad de ALT deben tener un error analítico total \leq del 10% en el límite de referencia superior. Los

objetivos publicados para AST, con un error total de 15-20%, son adecuados para uso clínico.

La estandarización de los valores de ALT entre métodos y entre laboratorios es una necesidad prioritaria para el cuidado de los pacientes. Hasta que esto sea logrado debe ser considerado el uso de resultados normalizados.

Como mínimo, los laboratorios deben tener separados los límites de referencia superiores para hombres y mujeres adultas; los límites de referencia también deben ser establecidos para los niños y para los adultos con edad por encima de los 60 años a través de esfuerzos cooperativos.

Valores inesperadamente elevados de ALT y/o AST deberían ser evaluados por pruebas repetidas; en el caso de individuos sometidos a ejercicio intenso, la repetición debería ser realizada luego de un período de abstinencia de ejercicio. Se requiere investigación para determinar el intervalo de tiempo apropiado.

Fosfatasa alcalina: La fosfatasa alcalina (ALP), involucrada en el transporte de metabolitos a través de las membranas celulares, se encuentra en orden decreciente de abundancia en placenta, mucosa ileal, riñón, hueso e hígado. Las fosfatasas alcalinas de hueso, hígado

y riñón comparten una estructura proteica común, codificada por el mismo gen ⁽²²⁾; difieren en su contenido en hidratos de carbono. La vida media de la isoenzima hepática es 3 días.

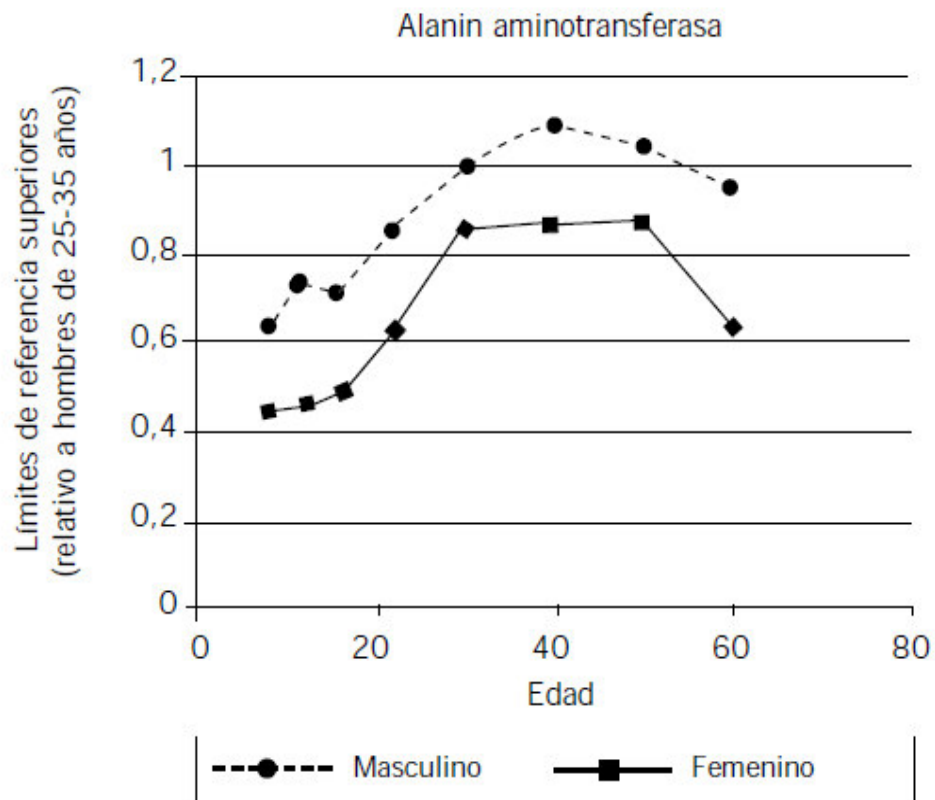
La interpretación de los resultados de fosfatasa alcalina usando poblaciones de referencia adecuadas es particularmente importante en niños; los límites de referencia difieren poco en los hombres y mujeres adultos entre las edades de 25 y 60 años. Luego de los sesenta años, los límites de referencia aumentan en las mujeres, aunque los estudios no han sido consistentemente evaluados para la presencia de osteoporosis, que puede incrementar la actividad de fosfatasa alcalina en suero. Se requieren rangos de referencia separados para niños y mujeres embarazadas.

La colestasis estimula la síntesis de ALP por los hepatocitos; las sales biliares, los detergentes u otros agentes tensioactivos facilitan la liberación de ALP desde las membranas celulares ⁽²³⁾.

El método para ALP total de mayor uso es el método con p-nitrofenilfosfato como sustrato, método de Bowers, McComb and Kelly.

**Factores que afectan la actividad de AST y ALT además de la
lesión hepática**

Factor	AST	ALT	Comentarios
Momento del día		45% de variación durante el día, mayor por la tarde, menor por la noche	Similar en enf hepática y en individuos sanos
Día a día	5-10% de variación día a día	10 a 30% de variación día a día	Similar en enf hepática y en individuos sanos
Raza/sexo	15% más alto en hombres afroamericanos		Sin diferencias significativas en afroamericanos
IMC	40 a 50% más alto con alto IMC	40 a 50% mayor con alto IMC	Relación directa entre peso y AST y ALT
Comidas	Sin efecto	Sin efecto	
Ejercicio	Aumento de 3 veces con ejercicio intenso	20% menos en individuos que hacen ejercicio respecto a los que no lo practican	Los efectos del ejercicio se han visto sobre todo en hombres
Almacenamiento de la muestra	Estable a temp ambiente por 3 días, en refrigerador por 3 semanas, estable por años frizados	Estable a temp ambiente por 3 días, en refrigerador por 3 semanas, disminución marcada en descongelamiento	La estabilidad se basa en separar el suero de las células
Hemólisis, anemia hemolítica	Aumento significativo	Aumento moderado	Depende del grado de hemólisis
Lesión muscular	Aumento significativo	Aumento moderado	Relacionado con el grado de elevación de CK
Otro	Macroenzimas	Macroenzimas	

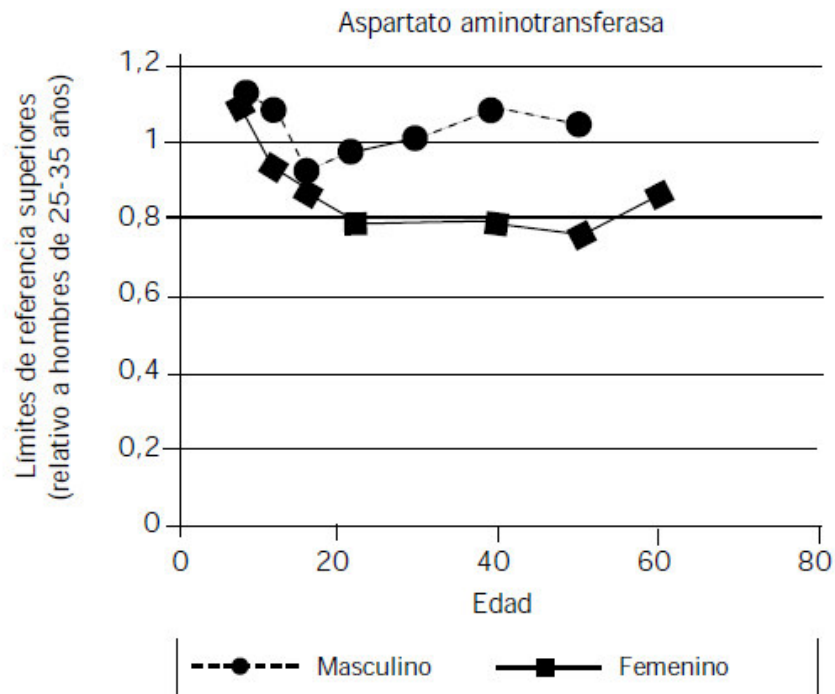


Efectos de la edad y el sexo sobre los límites de referencia superiores para ALT.

Agentes complejantes tales como citrato, oxalato o EDTA unen cationes tales como zinc y magnesio, que son cofactores necesarios para la actividad de ALP, causando valores falsamente disminuidos, tan bajos como 0.

Debido a que hay concordancia entre aumentos de la fosfatasa alcalina de origen hepático y un incremento en la actividad de otras enzimas canaliculares tales como g-glutamyl transferasa (GGT), sus

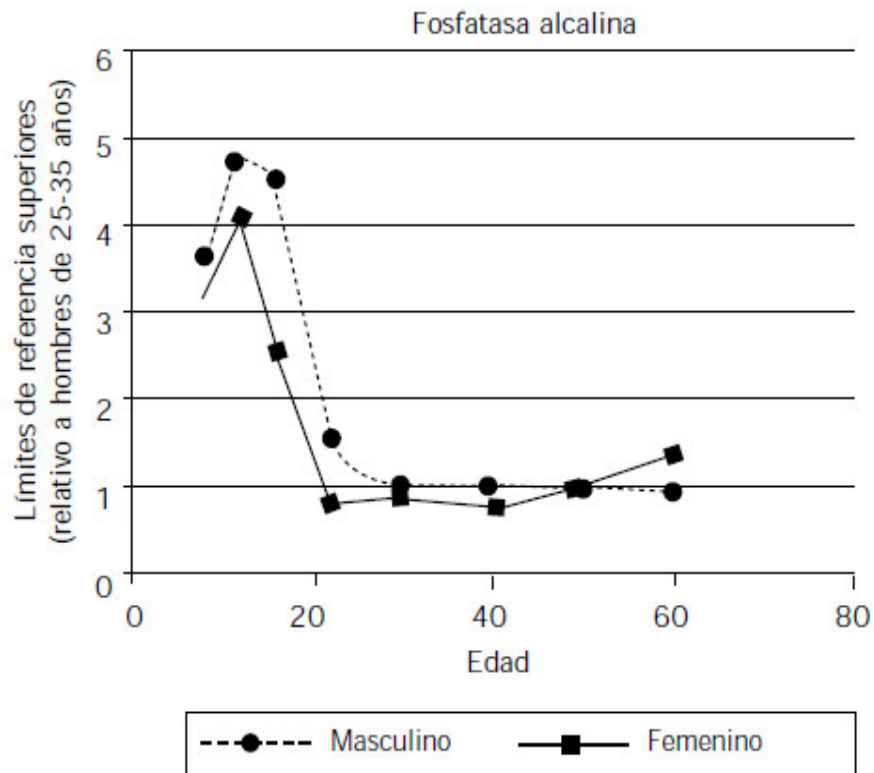
valores elevados son una buena indicación de una fuente hepática, pero no excluye que coexista una enfermedad ósea.



Efectos de la edad y el sexo sobre los límites de referencia superiores para AST.

Se deben proveer límites de referencia separados para niños, basados en la edad y el sexo, y para mujeres embarazadas. Un rango de referencia único es adecuado para adultos mayores de 25 años.

Las muestras para determinar actividad de fosfatasa alcalina deben ser obtenidas con el paciente en ayunas; de no ser así, se pueden encontrar valores moderadamente elevados que deben ser reevaluados en estado de ayuna antes de proseguir con la evaluación.



Efectos de la edad y el sexo sobre los límites de referencia superiores para ALP.

Gamma glutamil transferasa (GGT): una enzima unida a membranas, está presente en orden decreciente de abundancia en el túbulo renal proximal, hígado, páncreas (ductos y células del acino), e intestino. La actividad de GGT en suero proviene principalmente del hígado. La vida media de GGT en humanos es aproximadamente de 7 a 10 días; en la injuria hepática asociada al alcohol, la vida media aumenta hasta 28 días, sugiriendo una disminución en el *clearance*.

En los hombres adultos es adecuado un único rango de referencia entre las edades de 25 y 80 años.

En las mujeres y niños, los límites superiores de referencia para GGT aumentan gradualmente con la edad, y son considerablemente más bajos que los encontrados en los hombres adultos. Se deben establecer límites de referencia separados para hombres y mujeres, y para diferentes rangos de edad en mujeres y niños. En niños esto requerirá probablemente un esfuerzo cooperativo de los laboratorios para obtener un número adecuado de muestras de niños sanos.

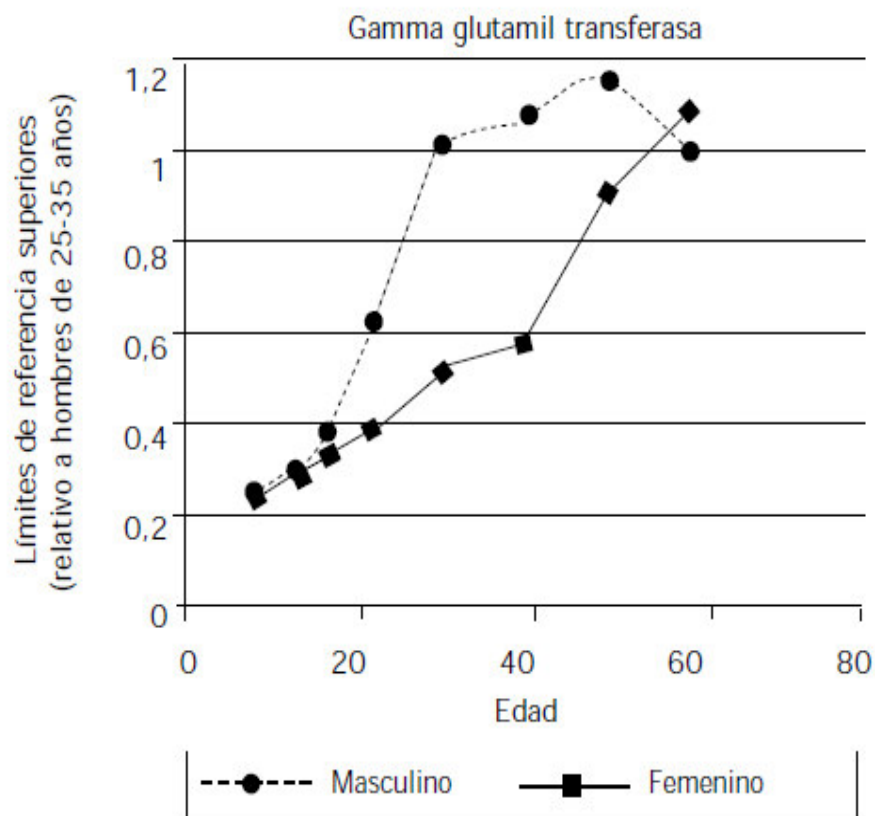
La GGT es ligeramente más sensible que ALP en la enfermedad hepática obstructiva. La GGT aumenta en promedio 12 veces el límite superior de referencia en el 93-100% de pacientes con colestasis, mientras que ALP aumenta en promedio tres veces el límite de referencia superior en el 91% del mismo grupo. La GGT parece aumentar en colestasis por los mismos mecanismos que aumenta la ALP.

Bilirrubinas: La producción diaria de bilirrubina no conjugada es de 250 a 350 mg, principalmente proveniente de eritrocitos senescentes ⁽²⁴⁾.

Factores que afectan la actividad de la fosfatasa alcalina además de la lesión hepática

<i>Factor</i>	<i>Cambio</i>	<i>Ref.</i>	<i>Comentarios</i>
Día a día	5 - 10%	19	Similar en la enfermedad hepática y en la salud, y en jóvenes y adultos
Ingestión de alimentos	Aumenta como mucho 30 U/L	45, 46	En los grupos sanguíneos B y O permanece elevada hasta 12 horas debido a la isoenzima intestinal
Raza / sexo	15% más alta en hombres afroamericanos 10% más alta en mujeres afroamericanas	21	
Índice de masa corporal (IMC)	25% más alta con IMC aumentado	46	
Ejercicio	Sin efectos significativos	25	
Almacenamiento de la muestra	Estable hasta 7 días en heladera; meses en freezer	27	
Hemolisis	La hemoglobina inhibe la actividad enzimática	47	
Embarazo	Aumenta hasta 2-3 veces en el tercer trimestre	48	Debido a las isoenzimas ósea y placentaria
Efecto del cigarrillo	10% superior	21, 46	
Contraconceptivos orales	20% inferior	49	
Otros	Alta en la enfermedad ósea / tumores que producen fosfatasa alcalina; baja luego de una enteritis severa (en niños) y en la hipofosfatasa	47	Puede separarse de las causas hepáticas por las isoenzimas de fosfatasa alcalina y/o una γ GT anormal

El *clearance* a valores normales es 5 mg/kg/día, o alrededor de 400 mg/día en adultos; la proporción no aumenta significativamente con hemólisis. La vida media de la bilirrubina no conjugada es < 5 min. La UDP-glucuronil transferasa cataliza la conjugación rápida de la bilirrubina en el hígado; la bilirrubina conjugada es excretada por bilis y está esencialmente ausente de la sangre en los individuos normales.



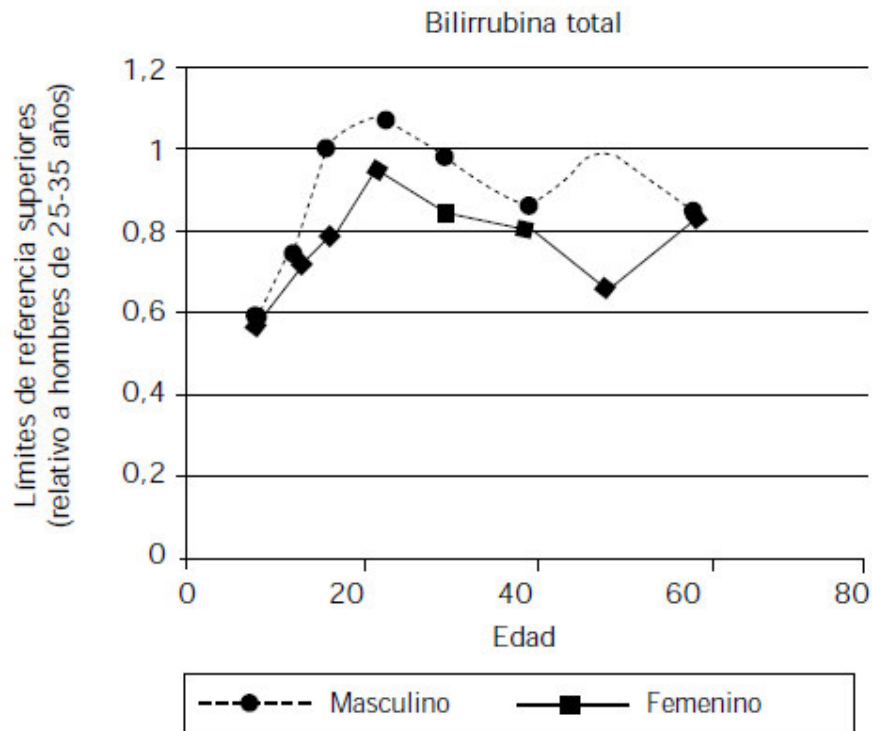
Efectos de la edad y el sexo sobre los límites de referencia superiores para GGT

La bilirrubina delta (también a veces llamada biliproteína) se produce por reacción de la bilirrubina conjugada con albúmina; tiene una vida media de aproximadamente 17-20 días (la misma que la albúmina), presentándose en pacientes con ictericia prolongada que se recuperan de hepatitis o de una obstrucción.

Factores que afectan la GGT aparte de la lesión hepática

Factor	Cambio	Referencia	Comentarios
Día a día	10-15%	19	Similar en enfermedad hepática y en salud, y en ancianos y jóvenes.
Raza	Aproximadamente doble en afro-americanos	21	Diferencias similares en hombres, mujeres.
Índice de masa corporal (IMC)	25% mayor con leve incremento en el IMC 50% mayor con IMC > 30	22	Efecto similar en hombres, mujeres.
Ingesta de comida	Disminuye después de las comidas; aumenta a medida que pasa el tiempo luego de una ingesta de comida	57	
Ejercicio	Sin efecto significativo	57	
Almacenamiento de la muestra	Estable hasta 7 días en heladera, por meses en el freezer	47	
Embarazo	25% menor durante los primeros meses del embarazo	58, 59	
Drogas	Aumenta por carbamazepina, cimetidina, furosemida, heparina, isotretinoína, metotrexato, anticonceptivos orales, fenobarbital, fenitoína, ácido valproico.	60	Los valores aumentan comúnmente hasta dos veces los límites de referencia, pero pueden aumentar hasta 5 veces los límites de referencia especialmente con fenitoína.
Fumar	10% mayor con un paquete/día; aproximadamente el doble para los fumadores de varios atados.	57	
Consumo de alcohol	Relación directa entre la ingesta de alcohol y γ GT	57, 61	Puede permanecer elevada por semanas luego de terminar la ingesta de alcohol crónica.

La bilirrubina se mide típicamente usando dos ensayos, bilirrubina total y bilirrubina directa; sustrayendo la bilirrubina directa de la total se obtiene la "bilirrubina indirecta". El ensayo para bilirrubina directa mide la mayoría de la bilirrubina y la bilirrubina conjugada, y un porcentaje pequeño y variable de bilirrubina no conjugada ⁽²⁵⁾. Un valor alto de pH o la presencia de un agente humectante promueve la reacción de bilirrubina no conjugada en el ensayo de la "directa"; el reactivo para la bilirrubina "directa" debe contener al menos 50 μ mol/L de HCl para prevenir la medición de bilirrubina no conjugada ⁽²⁶⁾.



Efectos de la edad y el sexo sobre los límites de referencia para bilirrubina total.

La luz puede convertir la bilirrubina no conjugada en un foto isómero que reacciona directamente; esto causa una disminución de la bilirrubina total de $0.34 \mu\text{mol/L/h}$ (0.02 mg/dL/h). La espectrofotometría directa (métodos en películas secas) mide bilirrubina conjugada y no conjugada individualmente, y luego calcula la bilirrubina como la diferencia entre la suma de éstas y la bilirrubina total. Algunos han sugerido que la bilirrubina conjugada es mejor que la bilirrubina "directa" para medir la recuperación de una enfermedad hepática.

Los objetivos de la *performance* de la medición de bilirrubina permiten de un 20% (CLIA) a 30% (variación biológica) de error total.

Albúmina: Es la más abundante de las proteínas plasmáticas y es producida por los hepatocitos. La velocidad de producción es dependiente de varios factores, incluyendo la provisión de aminoácidos, la presión oncótica del plasma, niveles de citoquinas inhibitorias (particularmente IL-6) y el número de hepatocitos funcionantes ⁽²⁷⁾.

La vida media de la albúmina plasmática es normalmente de alrededor de 19-21 días. Las concentraciones de albúmina plasmática son bajas en los neonatos, típicamente de 28 a 44 g/L (2.8-4.4 g/dL).

En la primera semana de vida, se alcanzan los valores del adulto de 37 a 50 g/L (3.7-5.0 g/dL), aumentando de 45 a 54 g/L (4.5-5.4 g/dL) a los 6 años y permaneciendo en estas concentraciones durante la juventud, antes de declinar a los valores típicos del adulto. No existen diferencias significativas en los límites de referencia entre hombres y mujeres ⁽²⁸⁾. Valores incrementados de albúmina son típicamente debidos a hemoconcentración, causada, ya sea por deshidratación, uso de torniquete prolongado durante la recolección de la muestra, o evaporación de la misma.

Factores que afectan la bilirrubina aparte de la lesión hepática

<i>Factor</i>	<i>Cambio</i>	<i>Referencia</i>	<i>Comentarios</i>
Día a día v	15-30%	19	
Ingesta de alimentos	La bilirrubina aumenta un promedio de 1-2 veces con ayuno hasta las 48 horas.	76, 77	Promedios 20-25% mayores luego de una noche de ayuno más que luego de ingestas de comida
Raza	33% menor en hombres afro-americanos 15% menor en mujeres afroamericanas	21, 78	Comparado con valores en otros grupos étnicos y raciales.
Ejercicio	30% más alta en hombres	25	Sin efectos significativos en mujeres
Exposición a la luz	Hasta 50% de disminución en una hora	79	Se afecta la bilirrubina no conjugada más que la directa
Embarazo	Decrece 33% en el segundo trimestre	48	Similar en el segundo y tercer trimestre.
Hemólisis	Reacciones cruzadas en algunos análisis	47	La hemoglobina absorbe luz a la misma longitud de onda que la bilirrubina.
Anticonceptivos orales	15% más baja	49	
Anemia hemolítica	Aumenta la bilirrubina no conjugada	47	

Las principales causas para valores disminuidos de albúmina incluyen pérdida de proteínas (síndrome nefrótico, quemaduras, enteropatía con pérdida de proteínas), un recambio incrementado de albúmina (estados catabólicos, glucocorticoides), disminución en la ingesta de proteínas (malnutrición, dietas muy bajas en proteínas), y enfermedad hepática. La albúmina plasmática está disminuida a veces en la hepatitis aguda, debido a su larga vida media, pero en la hepatitis crónica la albúmina gradualmente cae cuando la enfermedad progresa a la cirrosis. Las concentraciones de albúmina son un marcador de la descompensación y del pronóstico en la cirrosis.

La albúmina es comúnmente medida por métodos colorimétricos, particularmente con verde de bromocresol y púrpura de bromocresol;

actualmente, alrededor del 50% de los laboratorios usan alguno de estos métodos. Los métodos con verde de bromocresol pueden sobreestimar la albúmina, aunque las diferencias entre los dos métodos son pequeñas. El púrpura de bromocresol subestima la albúmina en la falla renal y en pacientes con un aumento de bilirrubina, tornando a este método inconveniente en pacientes con ictericia.

Un error total $< 10\%$ en el límite de referencia inferior es adecuado para propósitos clínicos; los objetivos de *performance* basados en la variación biológica no pueden ser logrados por la mayoría de los laboratorios.

El método para estimar los componentes de la VB ha sido descrito por Fraser y Harris ⁽²⁹⁾. Esencialmente, se basa en el análisis de varias muestras seriadas procedentes de varios individuos, obtenidas siguiendo un protocolo establecido. Las condiciones más importantes de este protocolo son:

- Los individuos deben estar en condiciones estables. En personas sanas se trata simplemente de seguir con su estilo de vida, con su dieta convencional, no ingerir medicamentos ni tomar drogas o alcohol.
- La fase preanalítica ha de estar muy bien estandarizada tanto en la preparación del paciente como en el procedimiento de obtención

de las muestras y almacenamiento y manipulación de éstas hasta su análisis en el laboratorio.

- La variabilidad del proceso analítico debe minimizarse y estar perfectamente medida.

- El estudio estadístico de los datos obtenidos debe ponderar todas las causas de variabilidad, por lo que ha de utilizarse la prueba de análisis de la varianza (ANOVA).

Los datos derivados de los componentes de la VB se usan, entre otros, para los siguientes fines:

- Descripción de las especificaciones de la calidad analítica como base para la toma de decisiones medicas.
- Determinar el número de muestras que se requieren para la estimación del punto homeostático.
- Establecer la utilidad del intervalo de referencia poblacional.
- Calcular el valor de referencia de un cambio (VRC) entre resultados seriados de un paciente.

El VRC estimado a partir de individuos sanos se ha utilizado en el control de la evolución clínica de pacientes, con el fin de discriminar si existe un cambio significativo en una serie de

resultados analíticos, es decir, si la diferencia entre los resultados obtenidos en 2 análisis consecutivos realizados en un tiempo determinado se debe a cambios en el estado de salud del paciente o a la variabilidad analítica y/o biológica. Si la diferencia, expresada en porcentaje, es mayor que el VCR, se puede pensar que el estado de salud del paciente ha variado desde que se realizó la anterior analítica (30).

CAPÍTULO III

METODOLOGÍA EMPLEADA

3.1. IDENTIFICACIÓN DE LAS VARIABLES E INDICADORES.

3.1.1 VARIABLES

Variables Independientes

- ❖ Edad
- ❖ Índice de Masa Corporal

Variables Dependientes

- ❖ Variabilidad Biológica Intraindividual
- ❖ Variabilidad Biológica Interindividual

Variables Intervinientes

- ❖ Variabilidad Analítica

3.1.2 OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

Edad: tiempo de vida contado en años cumplidos a la fecha de toma de muestra (v. numérica).

Índice de masa corporal: definida como $\text{peso}/\text{talla}^2$ (variable numérica). Peso expresado en kilogramos y talla en metros cuadrados.

Variabilidad analítica: Son todos los factores que intervienen en la obtención de un resultado de laboratorio, desde la toma de muestra hasta el reporte de los resultados.

Variabilidad biológica intraindividual: la variación en los valores de un individuo alrededor del punto homeostático.

Variabilidad biológica interindividual: las diferencias en los puntos homeostáticos en un grupo de individuos.

3.2 TIPO DE INVESTIGACIÓN.

Investigación básica, prospectivo, de casos.

3.2.1 Diseño de Investigación.

El diseño de investigación empleado es analítico y prospectivo.

3.3 POBLACIÓN DE ESTUDIO.

3.3.1 Universo de estudio:

El estudio se realizará en mujeres sanas de 30 a 55 años de edad.

3.3.2 Selección y tamaño de muestra:

Se compone de 38 mujeres voluntarias sanas, comprendidas entre las edades antes señaladas. Ellas no variaron sus actividades y su dieta durante el periodo de estudio.

3.3.3 Unidad de análisis y de observación:

Mujer voluntaria sana de 30 a 55 años de edad

3.3.4 Criterios de Inclusión:

Pacientes voluntarias sanas que acepten participar en el estudio.

3.3.5 Criterios de exclusión:

Mujeres gestantes, personas con infecciones agudas o crónicas o con alguna condición médica o que estén tomando algún medicamento o hayan sufrido una intervención quirúrgica o traumatismo en los últimos tres meses, serán excluidas del estudio.

3.4 TECNICA

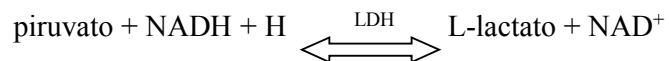
Se seleccionaron a 38 personas para el estudio, previa autorización a través de un consentimiento informado (ver Anexo A), a las cuales se les tomó peso y talla al inicio del estudio y una muestra de sangre interdiaria por 8 tomas usando el siguiente protocolo estandarizado según lo estipulado por Fraser y Harris :

- Se tomaron las muestras en el horario de 7.30am y 8.30am.
- Todas las personas estaban en ayunas (de 10 horas).
- Las muestras fueron tomadas por un único flebotomista, luego de un reposo de 10 a 15 minutos. Se utilizaron tubos vacutainer secos (sin anticoagulante) y se colectó un volumen de 3ml.
- Se permitió coagular las muestras de sangre y luego se centrifugó a 3000g por 15 minutos.

- Inmediatamente después se separó el suero de las células y se guardaron en la congeladora a -80C hasta su análisis.
- Todas las muestras fueron analizadas por duplicado, el mismo día, en batch, por un mismo tecnólogo y usando el mismo lote de reactivos (esto a fin de minimizar la variabilidad analítica).

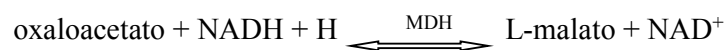
Métodos de Laboratorio

- La alanina aminotransferasa (transaminasa glutámico pirúvica) será determinada usando la siguiente reacción:



La tasa en que disminuye la NADH, que se mide fotométricamente (340nm), es directamente proporcional a la tasa de formación del piruvato y con ello, a la actividad de la ALT. El análisis se lleva a cabo en el equipo de Analizadores Roche/Hitachi MODULAR.

- La aspartato aminotransferasa (transaminasa glutámico pirúvica) se determina por:



La tasa en que disminuye la NADH, que se mide fotométricamente (340nm), es directamente proporcional a la tasa de formación de oxaloacetato y con ello, a la actividad de la AST. El análisis se lleva a cabo en el equipo de Analizadores Roche/Hitachi MODULAR.

- La fosfatasa alcalina (ALP) se mide con una prueba colorimétrica en la siguiente reacción:



En presencia de iones magnesio y cinc, las fosfatasas catalizan esta reacción. El p-nitrofenol liberado es proporcional a la actividad de la ALP y se mide fotométricamente a 405nm.

- La bilirrubina total se mide con test colorimétrico.



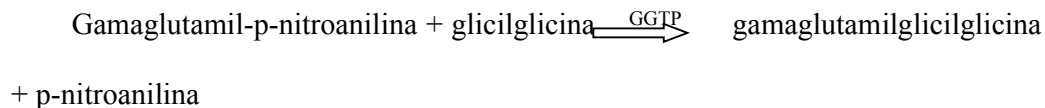
El compuesto coloreado se mide a 570nm. El análisis se lleva a cabo en el equipo de Analizadores Roche/Hitachi MODULAR.

- La determinación de la bilirrubina directa se basa en la reacción de Jendrassik-Grof. Es un test colorimétrico:



La intensidad cromática del colorante azoico rojo es directamente proporcional a la concentración de bilirrubina directa que se mide fotométricamente a 600nm. El análisis se lleva a cabo en el equipo de Analizadores Roche/Hitachi MODULAR.

- La bilirrubina indirecta es calculada: $BI = BT - BD$
- La gamaglutamiltransferasa se mide por la siguiente reacción:



La absorbancia se mide a 405nm. El análisis se lleva a cabo en el equipo de Analizadores Roche/Hitachi MODULAR.

- La albumina se mide por turbidimetría usando anticuerpos antialbumina. El análisis se lleva a cabo en el equipo de Analizadores Roche/Hitachi MODULAR.

3.5 TRATAMIENTO ESTADÍSTICO.

Como las muestras serán analizadas por duplicado, el promedio de ambos valores será tomado en cuenta como el valor diario de cada individuo. Con el conjunto de valores de un individuo se calcularán la media (X_i), la desviación estándar (SD_i) y el coeficiente de variación (CV_{Ti}) intraindividual total. Con el conjunto de valores de las 38 participantes se calcularán también la media grupal (X_g), la desviación estándar grupal (SD_g) y el coeficiente de variación interindividual (CV_g).

El coeficiente de variación biológica fue definido como: $CV_b = (CV_{Ti} - CV_a)^{1/2}$

El análisis por duplicado de las muestras sirve para determinar la variación analítica. Para ello aplicamos las siguientes fórmulas:

La varianza analítica (SD_a) o imprecisión analítica se calcula de la diferencia entre los duplicados según:

$$(SD_a)^2 = \Sigma (d_2 - d_1)^2 / 2N$$

Donde d_2 y d_1 son los resultados del análisis por duplicados de las muestras y N es el número de duplicados.

Para expresarlo en términos de coeficiente de variación aplicamos:

$$CV_a = (SD_a / \text{media de todos los valores de un sujeto dado}) \times 100$$

La diferencia crítica (CD) o VRC fue calculada como:

$$CD = 2.77 (CV_a^2 + CV_b^2)^{1/2}$$

El índice de individualidad (II) se calcula como:

$$II = CV_{TI} / CV_g$$

Las correlaciones entre el CV_b y las variables cuantitativas se estudiarán mediante la prueba T. Las variabilidades de estimarán mediante el análisis ANOVA. Los datos se analizarán usando el software SPSS versión 17.

CAPÍTULO IV

4.1 PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

En total se reclutaron 38 participantes en el estudio, de las cuales se obtuvo 8 muestras de cada una a intervalos regulares. El promedio de edad fue $47,2 \pm 6.9$ años como se observa en la Tabla 1.

Las participantes fueron divididas en dos grupos según su edad : mayores y menores de 45 años. Se tomó 45 años como punto de corte pues es la edad a la que aparecen usualmente síntomas ocasionados por trastornos hormonales propios de la menopausia y sería una manera de observar si estos cambios afectan o no la variabilidad biológica. 12 (31.5%) participantes tienen una edad menor de 45 años y 26 (68.4%) fueron mayores de 45 años.

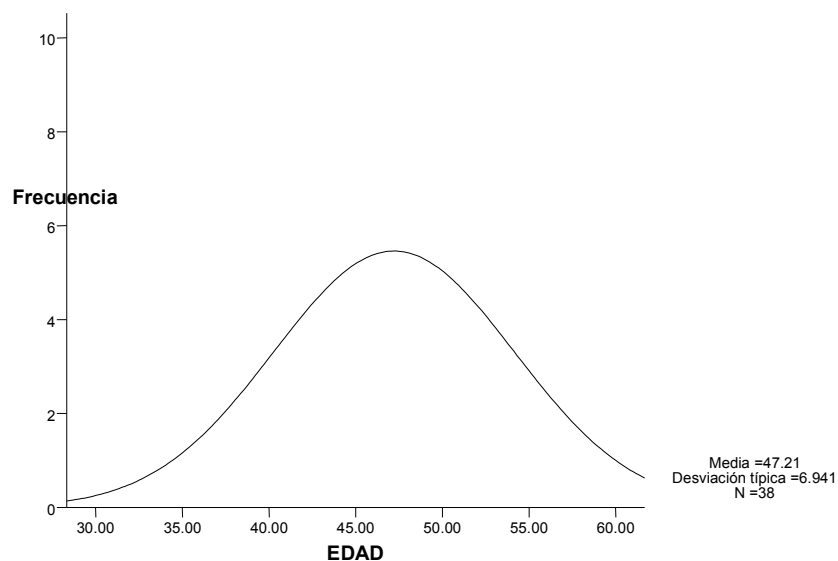
La Tabla 2 muestra el Índice de Masa Corporal (IMC) de las participantes, con una media de 27.87 ± 3.58 K/m². Se utilizó la siguiente escala de valoración: IMC = 20-25 es considerado Normal, IMC = 26-30 considerado Sobrepeso e IMC >30 considerado Obesidad. 8 (21%) participantes tienen un peso Normal, 20 (52.6%) están con Sobrepeso y 10 (26.3%) con Obesidad.

Para efectos de análisis y relación de peso con variabilidad biológica se dividieron las participantes en dos grupos: Normal , con IMC 20-25 y Sobrepeso, con IMC ≥ 26 . Esto a fin de observar si un peso aumentado influye en la variabilidad biológica.

TABLA Y GRAFICO N° 01. *EDAD DE LAS PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO DE VARIABILIDAD BIOLOGICA DEL PERFIL HEPATICO EN EL LABORATORIO CENTRAL DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI 2010*

EDAD		
N	Válidos	38
	Perdidos	0
Media		47.2105
Desv. típ.		6.94051
Mínimo		33.00
Máximo		57.00

Fuente: ficha de recolección de datos

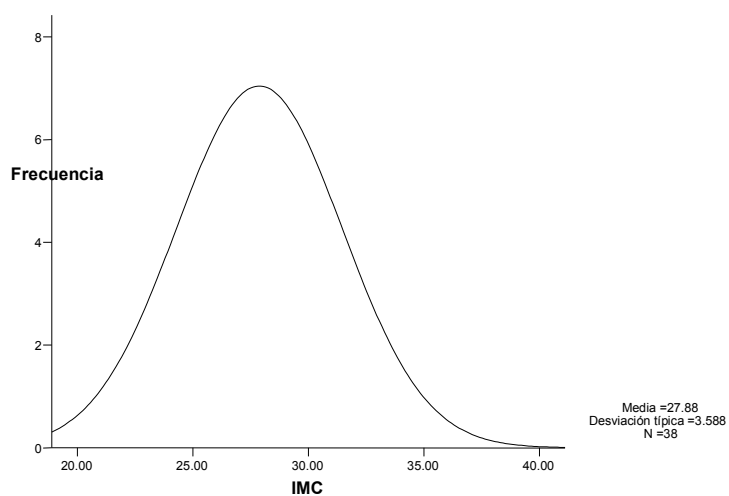


Fuente: ficha de recolección de datos

TABLA Y GRAFICO N02. INDICE DE MASA CORPORAL DE LAS PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO DE VARIABILIDAD BIOLOGICA DEL PERFIL HEPATICO EN EL LABORATORIO CENTRAL DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI 2010

IMC		
N	Válidos	38
	Perdidos	0
Media		27.8763
Desv. típ.		3.58785
Mínimo		22.10
Máximo		39.50

Fuente: ficha de recolección de datos



Fuente: ficha de recolección de datos

TABLA N 03: MAGNITUD DE LA VARIABILIDAD TOTAL, BIOLÓGICA Y ANALÍTICA INTRAINDIVIDUAL DE LA ALBUMINA EN EL LABORATORIO CENTRAL DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI 2010

	Edad	IMC	CVa	CVt	CVi
1	> 45	SOBREPESO	1.88112499	3.002820608	1.12169562
2	> 45	NORMAL	0.97699056	2.40914189	1.43215133
3	> 45	SOBREPESO	1.6499524	2.942266706	1.29231431
4	> 45	NORMAL	1.29659679	2.280301937	0.98370515
5	> 45	SOBREPESO	1.63035653	2.32288446	0.69252793
6	< 45	OBESO	1.40512055	1.715319431	0.31019889
7	> 45	SOBREPESO	1.25566251	2.203203976	0.94754147
8	< 45	SOBREPESO	1.0197191	2.99939052	1.97967142
9	> 45	OBESO	1.06748204	2.087354532	1.0198725
10	> 45	NORMAL	1.48284435	3.511163648	2.0283193
11	> 45	SOBREPESO	1.43410356	2.791016409	1.35691285
12	< 45	SOBREPESO	1.35239117	2.870228129	1.51783696
13	> 45	NORMAL	1.19261274	2.282467487	1.08985475
14	> 45	NORMAL	1.56481587	2.771504095	1.20668823
15	> 45	SOBREPESO	1.70779199	1.97133525	0.26354326
16	< 45	NORMAL	1.68476706	2.392461566	0.70769451
17	> 45	OBESO	1.76865688	1.998651403	0.22999452
18	> 45	SOBREPESO	1.60200496	2.045647381	0.44364242
19	> 45	OBESO	1.33594701	3.101288826	1.76534181
20	< 45	OBESO	1.18905133	3.76401157	2.57496024
21	> 45	OBESO	1.72737732	2.190198859	0.46282154
22	< 45	OBESO	0.891868	2.951828946	2.05996095
23	> 45	OBESO	1.86993165	2.80288548	0.93295383
24	> 45	SOBREPESO	0.89580642	3.505198961	2.60939254
25	< 45	NORMAL	1.15695099	3.225453793	2.0685028
26	> 45	SOBREPESO	3.17635622	3.255285122	0.0789289
27	> 45	NORMAL	4.39010645	4.393213422	0.093106972
28	< 45	SOBREPESO	4.30844572	4.372021848	0.063576128
29	> 45	OBESO	3.72758746	3.770875221	0.04328776
30	> 45	SOBREPESO	1.92609095	2.737442371	0.81135142
31	< 45	SOBREPESO	1.21803608	2.611679186	1.39364311
32	< 45	SOBREPESO	1.47782875	3.68479943	2.20697068
33	> 45	SOBREPESO	1.01197444	1.929128801	0.91715436
34	< 45	SOBREPESO	1.1539431	4.253318833	3.09937573
35	> 45	SOBREPESO	1.5978668	1.951898043	0.35403125
36	< 45	OBESO	1.34651337	2.533052157	1.18653879
37	> 45	SOBREPESO	1.33683485	2.271237361	0.93440251
38	> 45	SOBREPESO	1.73971832	3.035938488	1.29622016

IMC=índice masa corporal, CVa= coeficiente variación analítica, CVt= coeficiente variación total, CVi= coeficiente variación biológico intraindividual.

En las tablas 3,4,5,6,7,8 y 9 se muestra la variabilidad total de cada participante, en términos de coeficiente de variación, dividida en sus componentes de variabilidad analítica (CVa) y variabilidad biológica intraindividual (CVi), para la albumina, bilirrubina total, fosfatasa alcalina, gamaglutamil transferasa, proteínas totales, transaminasa glutámico oxaloacética y transaminasa glutámico pirúvica, respectivamente.

La media de la variabilidad biológica intraindividual e interindividual de todas las participantes, para los siete parámetros evaluados del perfil hepático, se muestran en la Tabla 10. Observamos que en todos los casos la variabilidad biológica intraindividual fue menor, en promedio, que la variabilidad interindividual.

La variabilidad biológica intraindividual en función de la edad se presenta en la Tabla 11. No encontramos relación significativa entre la edad y la variabilidad biológica intraindividual en ninguno de los parámetros del perfil hepático evaluados. La Tabla 12 muestra la variabilidad biológica intraindividual según el IMC. Hallamos una relación significativa entre ambas variables para la TGP, donde a un $IMC \geq 26$, mayor será la variabilidad biológica intraindividual ($p < .05$). No encontramos relación significativa entre ambas variables para los demás parámetros evaluados.

TABLA 04. MAGNITUD DE LA VARIABILIDAD TOTAL, BIOLÓGICA Y ANALÍTICA INTRAINDIVIDUAL DE LA BILIRRUBINA TOTAL EN EL LABORATORIO CENTRAL DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI 2010

	Edad	IMC	CVa	CVt	CVi
1	> 45	SOBREPESO	9.14896043	11.3150108	2.16605036
2	> 45	NORMAL	5.14598685	19.3991495	14.2531626
3	> 45	SOBREPESO	4.96031746	31.0173904	26.0570729
4	> 45	NORMAL	4.72731135	11.3053908	6.57807944
5	> 45	SOBREPESO	1.84211622	9.53165359	7.68953736
6	< 45	OBESO	2.83278862	11.1849399	8.35215129
7	> 45	SOBREPESO	8.29238329	14.6321923	6.33980899
8	< 45	SOBREPESO	2.59486679	19.9742951	17.3794283
9	> 45	OBESO	2.58264463	13.2504184	10.6677738
10	> 45	NORMAL	4.95511672	16.4704419	11.5153252
11	> 45	SOBREPESO	4.38289327	23.949347	19.5664537
12	< 45	SOBREPESO	4.34595492	11.7689016	7.42294665
13	> 45	NORMAL	3.68743377	17.8258714	14.1384376
14	> 45	NORMAL	11.9414597	14.555431	2.61397121
15	> 45	SOBREPESO	6.36354078	16.3236194	9.96007859
16	< 45	NORMAL	4.67119217	15.2532451	10.5820529
17	> 45	OBESO	4.43530824	17.8409645	13.4056562
18	> 45	SOBREPESO	5.78240555	27.7973182	22.0149127
19	> 45	OBESO	4.13244223	27.9462294	23.8137871
20	< 45	OBESO	4.39008001	14.162276	9.77219599
21	> 45	OBESO	7.70322888	19.8526792	12.1494503
22	< 45	OBESO	7.70777406	18.8112672	11.1034932
23	> 45	OBESO	5.80670374	12.0139869	6.20728316
24	> 45	SOBREPESO	3.60163748	12.8596251	9.25798766
25	< 45	NORMAL	2.9333356	25.3541164	22.4207808
26	> 45	SOBREPESO	3.69997734	19.6456577	15.9456803
27	> 45	NORMAL	8.41588656	18.1550778	9.73919127
28	< 45	SOBREPESO	8.36954506	27.7815722	19.4120271
29	> 45	OBESO	9.37479441	18.5594845	9.18469008
30	> 45	SOBREPESO	5.56702214	9.222532	3.65550985
31	< 45	SOBREPESO	2.28170202	21.6733669	19.3916649
32	< 45	SOBREPESO	7.29625642	34.3924257	27.0961693
33	> 45	SOBREPESO	2.77968211	30.1776963	27.3980142
34	< 45	SOBREPESO	4.8475386	20.0651406	15.217602
35	> 45	SOBREPESO	9.64086836	32.0953012	22.4544328
36	< 45	OBESO	1.58645709	15.4429644	13.8565073
37	> 45	SOBREPESO	8.16956627	13.0863383	4.91677199
38	> 45	SOBREPESO	5.88757085	26.2132404	20.3256696

IMC= índice masa corporal, CVa= coeficiente variación analítico, CVt= coeficiente variación total, CVi= coeficiente variación biológico intraindividual.

TABLA N05. MAGNITUD DE LA VARIABILIDAD TOTAL, BIOLÓGICA Y ANALÍTICA INTRAINDIVIDUAL DE LA FOSFATASA ALCALINA EN EL LABORATORIO CENTRAL DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI 2010

	Edad	IMC	CVa	CVt	CVi
1	> 45	SOBREPESO	2.19790901	3.30667696	1.10876795
2	> 45	NORMAL	1.60458453	6.93032332	5.32573879
3	> 45	SOBREPESO	1.4811605	3.14434245	1.66318195
4	> 45	NORMAL	1.9352523	3.76145435	1.82620205
5	> 45	SOBREPESO	1.83973183	3.08400795	1.24427611
6	< 45	OBESO	1.18996955	3.54029081	2.35032126
7	> 45	SOBREPESO	1.22872416	4.13201719	2.90329303
8	< 45	SOBREPESO	1.33148533	4.63795415	3.30646881
9	> 45	OBESO	1.76225989	3.73831776	1.97605787
10	> 45	NORMAL	1.27915581	5.15656785	3.87741203
11	> 45	SOBREPESO	1.76469772	2.55539495	0.79069724
12	< 45	SOBREPESO	2.5477707	5.10967608	2.56190538
13	> 45	NORMAL	1.02410824	2.20945164	1.1853434
14	> 45	NORMAL	1.21355827	2.97088964	1.75733138
15	> 45	SOBREPESO	1.45233742	7.44219604	5.98985862
16	< 45	NORMAL	1.07291392	8.26197906	7.18906514
17	> 45	OBESO	1.94128951	2.04571408	0.10442457
18	> 45	SOBREPESO	2.01604826	12.8280913	10.812043
19	> 45	OBESO	1.47281867	8.76045003	7.28763136
20	< 45	OBESO	1.61158052	15.0984827	13.4869022
21	> 45	OBESO	1.55974505	2.3017619	0.74201685
22	< 45	OBESO	1.91507178	10.8331184	8.91804663
23	> 45	OBESO	1.88976378	3.67663982	1.78687604
24	> 45	SOBREPESO	2.222524	11.9817769	9.75925288
25	< 45	NORMAL	1.40979522	5.94793255	4.53813733
26	> 45	SOBREPESO	4.14086662	5.83259843	1.6917318
27	> 45	NORMAL	4.62713314	6.94144263	2.31430949
28	< 45	SOBREPESO	4.70340924	6.2939589	1.59054966
29	> 45	OBESO	4.31660153	4.32754919	0.01094766
30	> 45	SOBREPESO	2.35497964	5.63138212	3.27640248
31	< 45	SOBREPESO	1.35731942	9.58732214	8.23000272
32	< 45	SOBREPESO	1.50049184	10.3123569	8.8118651
33	> 45	SOBREPESO	1.17826586	3.54786525	2.3695994
34	< 45	SOBREPESO	1.77976248	6.96915841	5.18939593
35	> 45	SOBREPESO	1.49885745	3.16055582	1.66169836
36	< 45	OBESO	1.1169504	1.23955276	0.12260236
37	> 45	SOBREPESO	1.38408878	13.6522176	12.2681288
38	> 45	SOBREPESO	1.37292071	4.69716751	3.3242468

IMC= índice masa corporal, CVa= coeficiente variación analítico, CVt= coeficiente variación total, CVi= coeficiente variación biológico intraindividual.

**TABLA N06. MAGNITUD DE LA VARIABILIDAD TOTAL,
BIOLÓGICA Y ANALÍTICA INTRAINDIVIDUAL DE LA
GAMMAGLUTAMILTRANSFERASA EN EL LABORATORIO
CENTRAL DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI
2010**

	Edad	IMC	CVa	CVt	CVi
1	> 45	SOBREPESO	2.15904626	6.39898734	4.23994108
2	> 45	NORMAL	1.92410008	11.9024941	9.97839403
3	> 45	SOBREPESO	2.06812037	7.49485604	5.42673567
4	> 45	NORMAL	1.56266692	3.56342884	2.00076192
5	> 45	SOBREPESO	1.46387429	5.83349772	4.36962343
6	< 45	OBESO	2.17571317	5.72891899	3.55320582
7	> 45	SOBREPESO	2.00817485	12.0898872	10.0817123
8	< 45	SOBREPESO	1.46520147	3.9857789	2.52057744
9	> 45	OBESO	1.76776695	7.79957264	6.03180568
10	> 45	NORMAL	5.85606974	7.15623543	1.30016569
11	> 45	SOBREPESO	2.43902439	3.56242314	1.12339875
12	< 45	SOBREPESO	1.47884612	19.1004609	17.6216148
13	> 45	NORMAL	3.47826087	5.00031505	1.52205418
14	> 45	NORMAL	2.00095568	3.57195344	1.57099775
15	> 45	SOBREPESO	3.95897327	4.04599407	0.0870208
16	< 45	NORMAL	1.73523136	7.57695619	5.84172482
17	> 45	OBESO	2.00817485	2.91781041	0.90963556
18	> 45	SOBREPESO	2.87776554	6.10671769	3.22895215
19	> 45	OBESO	1.84417978	16.6793801	14.8352004
20	< 45	OBESO	1.96746164	16.5859078	14.6184461
21	> 45	OBESO	0.64	5.24383575	4.60383575
22	< 45	OBESO	1.88561808	4.96506313	3.07944504
23	> 45	OBESO	1.01923711	7.2104203	6.19118319
24	> 45	SOBREPESO	2.27154204	4.87191492	2.60037287
25	< 45	NORMAL	2.48107643	13.6797114	11.1986349
26	> 45	SOBREPESO	3.623391	11.3206197	7.69722874
27	> 45	NORMAL	5.17666956	5.71902001	0.54235046
28	< 45	SOBREPESO	10.0375858	15.318157	5.2805711
29	> 45	OBESO	4.80785115	4.00166212	0.80618903
30	> 45	SOBREPESO	2.34854347	5.50225638	3.15371291
31	< 45	SOBREPESO	1.25738716	18.0556593	16.7982721
32	< 45	SOBREPESO	1.45909819	28.9666823	27.5075841
33	> 45	SOBREPESO	2.26686571	22.4774338	20.2105681
34	< 45	SOBREPESO	2.9232925	8.25682804	5.33353554
35	> 45	SOBREPESO	0.75024592	8.69336165	7.94311573
36	< 45	OBESO	1.58012689	9.63747873	8.05735184
37	> 45	SOBREPESO	1.13098885	9.80730633	8.67631749
38	> 45	SOBREPESO	1.87313055	11.0921386	9.21900808

IMC= índice masa corporal, CVa= coeficiente variación analítico, CVt= coeficiente variación total, CVi= coeficiente variación biológico intraindividual.

TABLA N07. MAGNITUD DE LA VARIABILIDAD TOTAL, BIOLÓGICA Y ANALÍTICA INTRAINDIVIDUAL DE LAS PROTEINAS TOTALES EN EL LABORATORIO CENTRAL DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI 2010

	Edad	IMC	CVa	CVt	CVi
1	> 45	SOBREPESO	2.15292524	2.91099864	0.7580734
2	> 45	NORMAL	1.71434531	2.54561996	0.83127465
3	> 45	SOBREPESO	1.84519067	2.82049979	0.97530912
4	> 45	NORMAL	1.16408513	2.20759051	1.04350538
5	> 45	SOBREPESO	1.60675599	2.48095024	0.87419425
6	< 45	OBESO	1.35466531	1.44409761	0.08943229
7	> 45	SOBREPESO	1.18674893	2.10146602	0.91471709
8	< 45	SOBREPESO	1.81812689	2.42362974	0.60550285
9	> 45	OBESO	0.94384945	2.24190955	1.2980601
10	> 45	NORMAL	1.37927595	3.07195418	1.69267823
11	> 45	SOBREPESO	3.65391229	3.9608091	0.30689681
12	< 45	SOBREPESO	0.7670005	2.9455543	2.1785538
13	> 45	NORMAL	1.2334119	2.54877066	1.31535876
14	> 45	NORMAL	1.40384282	2.70983871	1.30599589
15	> 45	SOBREPESO	1.04653094	1.67911409	0.63258315
16	< 45	NORMAL	1.01045466	2.27438381	1.26392915
17	> 45	OBESO	1.11124174	1.78719686	0.67595512
18	> 45	SOBREPESO	1.54397333	2.86076961	1.31679628
19	> 45	OBESO	1.85590284	3.29965471	1.44375187
20	< 45	OBESO	1.55283842	3.63100404	2.07816561
21	> 45	OBESO	2.45434375	2.46794961	0.01360586
22	< 45	OBESO	1.48602811	2.70884352	1.22281541
23	> 45	OBESO	1.71047856	3.02930233	1.31882377
24	> 45	SOBREPESO	1.3642293	3.52399798	2.15976868
25	< 45	NORMAL	1.25599499	3.12993003	1.87393504
26	> 45	SOBREPESO	3.02585683	3.27544452	0.24958769
27	> 45	NORMAL	4.07754279	4.157925	0.08038221
28	< 45	SOBREPESO	4.23129631	4.37687236	0.14557605
29	> 45	OBESO	3.04278168	3.56229779	0.51951612
30	> 45	SOBREPESO	1.92219936	2.58920017	0.66700081
31	< 45	SOBREPESO	1.65368765	2.79943806	1.14575042
32	< 45	SOBREPESO	0.99860748	3.34548586	2.34687839
33	> 45	SOBREPESO	1.59608376	2.80068237	1.20459861
34	< 45	SOBREPESO	1.25470997	4.33624169	3.08153173
35	> 45	SOBREPESO	1.36671637	1.37285947	0.0061431
36	< 45	OBESO	1.06922424	1.58096802	0.51174378
37	> 45	SOBREPESO	1.07631242	2.59168895	1.51537653
38	> 45	SOBREPESO	0.66794786	3.23770899	2.56976113

IMC= índice masa corporal, CVa= coeficiente variación analítico, CVt= coeficiente variación total, CVi= coeficiente variación biológico intraindividual.

**TABLA N08. MAGNITUD DE LA VARIABILIDAD TOTAL,
BIOLÓGICA Y ANALÍTICA INTRAINDIVIDUAL DE LA
TRANSAMINASA GLUTAMICOXALOACETICA EN EL
LABORATORIO CENTRAL DEL HOSPITAL EDGARDO
REBAGLIATI 2010**

	Edad	IMC	CVa	CVt	CVi
1	> 45	SOBREPESO	9.40886465	9.46440807	0.05554342
2	> 45	NORMAL	2.13631226	15.692457	13.5561448
3	> 45	SOBREPESO	16.9219666	26.4758487	9.55388207
4	> 45	NORMAL	5.79710145	7.71334873	1.91624728
5	> 45	SOBREPESO	3.27567881	9.09142821	5.81574941
6	< 45	OBESO	4.08610241	4.1470000	0.06089759
7	> 45	SOBREPESO	2.66248885	8.24941998	5.58693113
8	< 45	SOBREPESO	4.0824829	6.44061189	2.35812898
9	> 45	OBESO	2.02030509	19.1236577	17.1033527
10	> 45	NORMAL	2.70665096	5.78103184	3.07438088
11	> 45	SOBREPESO	1.51515152	5.85510172	4.3399502
12	< 45	SOBREPESO	17.8121157	21.8798398	4.06772409
13	> 45	NORMAL	3.31012127	6.24162453	2.93150326
14	> 45	NORMAL	2.93101256	4.75631488	1.82530232
15	> 45	SOBREPESO	2.9925187	8.55377349	5.56125478
16	< 45	NORMAL	1.49652229	14.0704932	12.573971
17	> 45	OBESO	2.78662771	4.28694092	1.50031321
18	> 45	SOBREPESO	4.89897949	16.7809416	11.8819621
19	> 45	OBESO	2.08112628	46.5265676	44.4454413
20	< 45	OBESO	3.49705043	19.8577182	16.3606678
21	> 45	OBESO	3.29688637	6.92308757	3.6262012
22	< 45	OBESO	2.60024699	11.2085282	8.60828117
23	> 45	OBESO	3.88349515	9.77324846	5.88975331
24	> 45	SOBREPESO	4.31820935	9.16030534	4.84209599
25	< 45	NORMAL	4.18501551	9.61532963	5.43031412
26	> 45	SOBREPESO	4.19918869	37.2285964	33.0294077
27	> 45	NORMAL	4.0238788	5.35846107	1.33458227
28	< 45	SOBREPESO	3.44584394	13.2699907	9.82414672
29	> 45	OBESO	4.97929598	12.0238514	7.04455543
30	> 45	SOBREPESO	4.87804878	7.9658203	3.08777152
31	< 45	SOBREPESO	2.25674372	14.2689353	12.0121916
32	< 45	SOBREPESO	1.09450288	21.4670185	20.3725156
33	>45	SOBREPESO	1.79372197	25.6654809	23.871759
34	< 45	SOBREPESO	2.63157895	6.07737125	3.44579231
35	> 45	SOBREPESO	2.5660012	14.7752558	12.2092546
36	< 45	OBESO	2.07972583	14.5679809	12.4882551
37	> 45	SOBREPESO	1.92873208	20.5892087	18.6604766
38	>45	SOBREPESO	1.88561808	6.60415133	4.71853325

IMC= índice masa corporal, CVa= coeficiente variación analítico, CVt= coeficiente variación total, CVi= coeficiente variación biológico intraindividual

**TABLA N09. MAGNITUD DE LA VARIABILIDAD TOTAL,
BIOLÓGICA Y ANALÍTICA INTRAINDIVIDUAL DE LA
TRANSAMINASA GLUTAMICOPIRUVICA EN EL LABORATORIO
CENTRAL DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI
2010**

	Edad	IMC	CVa	CVt	CVi
1	> 45	SOBREPESO	2.65737619	5.55724225	2.89986606
2	> 45	NORMAL	3.40774352	17.6316961	14.2239525
3	> 45	SOBREPESO	1.22975092	21.0043954	19.7746445
4	> 45	NORMAL	5.42986425	7.10277534	1.67291108
5	> 45	SOBREPESO	0.89485459	7.3319851	6.43713052
6	< 45	OBESO	3.99358688	5.81997232	1.82638544
7	> 45	SOBREPESO	1.80995475	13.0768448	11.26689
8	< 45	SOBREPESO	2.03045685	6.44223569	4.41177883
9	> 45	OBESO	1.32470425	12.1202194	10.7955152
10	> 45	NORMAL	4.38515833	7.11603699	2.73087866
11	> 45	SOBREPESO	2.09467726	4.26546793	2.17079067
12	< 45	SOBREPESO	5.20265694	21.1922277	15.9895708
13	> 45	NORMAL	3.80607315	9.53799198	5.73191883
14	> 45	NORMAL	2.61977513	6.4171123	3.79733717
15	> 45	SOBREPESO	1.43574981	6.77495432	5.33920451
16	< 45	NORMAL	2.33284737	22.6231408	20.2902934
17	> 45	OBESO	2.00994874	4.19689619	2.18694745
18	> 45	SOBREPESO	2.87597168	12.314175	9.43820334
19	> 45	OBESO	1.32479022	36.2832931	34.9585029
20	< 45	OBESO	1.78837556	20.923343	19.1349674
21	> 45	OBESO	2.86490028	6.58857861	3.72367833
22	< 45	OBESO	5.17666956	13.4991027	8.32243309
23	> 45	OBESO	1.95202325	14.6215098	12.6694865
24	> 45	SOBREPESO	6.29790616	9.44955027	3.15164411
25	< 45	NORMAL	5.67885511	9.72616195	4.04730684
26	> 45	SOBREPESO	2.79059602	26.1261466	23.3355506
27	> 45	NORMAL	5.53785582	6.53760426	0.99974844
28	< 45	SOBREPESO	3.34632557	15.2125987	11.8662731
29	> 45	OBESO	3.9800995	6.14449681	2.16439731
30	> 45	SOBREPESO	3.33848746	14.6538938	11.3154064
31	< 45	SOBREPESO	2.81550545	22.8038561	19.9883507
32	< 45	SOBREPESO	1.41676505	20.9725896	19.5558245
33	>45	SOBREPESO	1.97445296	28.1297766	26.1553237
34	< 45	SOBREPESO	1.89827324	10.3509575	8.45268425
35	> 45	SOBREPESO	1.33487179	12.3020827	10.9672109
36	< 45	OBESO	2.66993191	19.1417547	16.4718228
37	> 45	SOBREPESO	2.04124145	13.3333333	11.2920919
38	>45	SOBREPESO	2.9232925	6.1474153	3.2241228

IMC= índice masa corporal, CVa= coeficiente variación analítico, CVt= coeficiente variación total, CVi= coeficiente variación biológico intraindividual.

La variabilidad interindividual en relación a la edad se muestra en la Tabla 13. Encontramos relación significativa entre estas dos variables para la fosfatasa alcalina, donde a una edad > 45 años la variabilidad interindividual disminuye ($p<.05$). No encontramos relación significativa entre la edad y la variabilidad interindividual en los demás parámetros del perfil hepático evaluados.

La Tabla 14 presenta la variabilidad interindividual en función del IMC. Encontramos relación significativa entre ambas variables para la GGTP, donde a un $IMC \geq 26$ aumenta la variabilidad interindividual ($p<.05$).

El Índice de Individualidad (II) de los participantes para los siete analitos evaluados se muestra en la Tabla 15. Encontramos que 203 (76.3%) determinaciones tuvieron un $II < 0.6$ y solo 1 (0.37%) determinación tuvo un $II > 1.4$. Esto, como veremos, nos habla de la necesidad de recalcular los valores referenciales para que sean útiles en discriminar un valor anormal.

En la Tabla 16 tenemos la relación entre la variabilidad analítica y las variabilidades intraindividual e interindividual, expresadas en cocientes. Encontramos que en 74 (27.8%) determinaciones la variabilidad analítica es menor del 25% de la variabilidad intraindividual, en 47 (17.67%) determinaciones la variabilidad analítica es aproximadamente el 50% de la variabilidad intraindividual y en 31 (11.65%) determinaciones la variabilidad analítica es alrededor del 75% de la variabilidad intraindividual.

De manera importante encontramos que en 88 (33.08%) determinaciones la variabilidad analítica fue mayor que la variabilidad intraindividual, lo que es inaceptable desde el punto de vista de calidad analítica.

TABLA N 10. MAGNITUD DE LA VARIABILIDAD BIOLÓGICA INTRAINDIVIDUAL E INTERINDIVIDUAL EN LOS PARÁMETROS DEL PERFIL HEPÁTICO EN EL LABORATORIO CENTRAL DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI 2010.

	CVi Media	CVg	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
ALBUMINA	1.11886018		38	0.82874788	3.19132
ALBUMINA		5.23754687	38		
BILIRRUBINA	13.5268897		38	7.02272039	9.16038
BILIRRUBINA		39.5963321	38		
FOSFATASA	4.03191401		38	3.59188104	4.040057
FOSFATASA		20.5679485	38		
GGTP	6.79339125		38	6.86240341	5.11347
GGTP		59.0491381	38		
PROTEINAS	1.08987843		38	0.78684025	3.00300
PROTEINAS		4.54525342	38		
TGO	9.33855884		38	9.29987539	7.53359
TGO		30.0302565	38		
TGP	10.3363433		38	8.13043222	8.026517
TGP		39.3502663	38		

Fuente: ficha de recolección de datos

a1b= variabilidad biológica intraindividual albumina (primera corrida), a2b= variabilidad biológica intraindividual albumina

**TABLA N 11. VARIABILIDAD BIOLÓGICA INTRAINDIVIDUAL
SEGÚN LA EDAD EN PARAMETROS DEL PERFIL HEPATICO EN
EL LABORATORIO CENTRAL DEL HNERM 2010**

EDAD		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Alb	MENOR DE 45	12	1.52241085	0.856734	4.545097
	MAYOR DE 45	26	0.93260603	1.293986	5.089156
Bili T	MENOR DE 45	12	15.1672516	4.584584	7.853362
	MAYOR DE 45	26	12.7697996	12.60786	10.56095
Fosfa	MENOR DE 45	12	5.52460521	2.198497	5.172256
	MAYOR DE 45	26	3.34297961	4.386740	7.662233
GGT	MENOR DE 45	12	10.1175803	8..48000	9.090245
	MAYOR DE 45	26	5.25915014	5.97538	8.015437
PT	MENOR DE 45	12	1.32797215	0.589657	3.902191
	MAYOR DE 45	26	0.97998902	0.984137	4.630965
TGO	MENOR DE 45	12	8.95857383	11.42122	10.03592
	MAYOR DE 45	26	9.51393653	8.501679	9.120133
TGP	MENOR DE 45	12	12.5298076	13.38495	11.03741
	MAYOR DE 45	26	9.32397517	7.557484	8.30737

**TABLA N 12. VARIABILIDAD BIOLÓGICA INTRAINDIVIDUAL
SEGÚN EL IMC EN PARAMETROS DEL PERFIL HEPATICO EN
EL LABORATORIO CENTRAL DEL HNERM 2010**

IMC		N	CVI Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
ALB	20-25	8	1.18125288	36.27456	12.82499
	≥ 26	20	1.10222213	85.30794	19.07544
BIL	20-25	8	11.4801251	2.46573	.87177
	≥ 26	20	14.0726936	49.28007	11.01936
FOS	20-25	8	3.50169245	29.087722	10.284063
	≥ 26	20	4.17330643	50.000121	11.180367
GGTP	20-25	8	4.24438547	58.64788	20.73516
	≥26	20	7.47312612	56.29111	12.58707
PROT	20-25	8	1.15088241	4.60672	1.62872
	≥26	20	1.0736107	43.90856	9.81825
TGO	20-25	8	5.33030573	24.39203	8.62388
	≥26	20	10.4074263	58.22991	13.02060
TGP	20-25	8	6.68679338	25.84779	9.13857
	≥26	20	11.3095	58.39081	13.05658

De otro lado, encontramos que en 146 (54.88%) determinaciones la variabilidad analítica fue menos del 12.5% de la variabilidad interindividual, cumpliendo así con uno de los criterios de Aspen. En 5 (1.88%) determinaciones la variabilidad analítica fue mayor que la variabilidad interindividual, lo cual es inaceptable desde la perspectiva de calidad analítica.

En la Tabla 17 mostramos el Valor de Referencia del Cambio (VRC) de todas las participantes del estudio, para todos los analitos del perfil hepático evaluados, expresado en porcentaje. Este valor es importante porque será el umbral para determinar cuando un valor obtenido se considerará anormal o reflejará un cambio del estado de salud del paciente.

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						95% Intervalo de confianza para la diferencia		
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)		Diferencia de medias		Error tip. de la diferencia	Superior	Inferior
					Inferior	Superior	Inferior	Superior			
ALB	2.254	.145	-.752	26	.459		-23.69189	31.50666	-88.45476	41.07098	
BIL			-1.031	25.768	.312		-23.69189	22.98592	-70.96083	23.57706	
	6.686	.016	-1.640	26	.113		-28.91053	17.63115	-65.15188	7.33083	
FOS			-2.615	19.237	.087		-28.91053	11.05379	-52.02713	-5.79392	
	2.028	.166	-1.671	26	.107		-31.685168	18.962521	-70.663188	7.292852	
GGTP			-2.086	22.002	.069		-31.685168	15.190871	-63.188955	-.181380	
	.607	.443	.032	26	.975		.76159	23.81771	-48.19642	49.71960	
PROT			.031	12.485	.975		.76159	24.25657	-51.86217	53.38535	
	2.488	.127	-.972	26	.340		-15.28867	15.73393	-47.63022	17.05289	
TGO			-1.536	20.019	.140		-15.28867	9.95243	-36.04781	5.47047	
	3.253	.083	-.934	26	.359		-20.06514	21.48613	-64.23050	24.10023	
TGP			-1.285	25.833	.210		-20.06514	15.61754	-52.17756	12.04729	
	2.801	.106	-.954	26	.240		10.63050	21.62173	-65.07460	23.81359	
			-1.295	25.539	.040		10.63050	15.93700	-53.41826	12.15725	

**TABLA N13. VARIABILIDAD INTERINDIVIDUAL SEGÚN EDAD EN LOS
PARAMETROS DEL PERFIL HEPATICO EN EL LABORATORIO CENTRAL
DEL HNERM 2010**

Edad		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Alb	MENOR DE 45	12	4.51865644	0.20806756	11.63865
	MAYOR DE 45	26	5.37345111	0.240207474	11.72083
BIL	MENOR DE 45	12	37.7729325	0.13151276	10.94499
	MAYOR DE 45	26	40.7029895	0.125260841	10.87857
FOS	MENOR DE 45	12	26.0035577	22.4348403	33.31682
	MAYOR DE 45	26	16.7007000	16.961247	27.61603
GGTP	MENOR DE 45	12	65.7092796	20.1782246	31.40228
	MAYOR DE 45	26	57.2390137	18.6508373	29.74787
PROT	MENOR DE 45	12	2.4753095	0.1900522	11.12688
	MAYOR DE 45	26	5.28121025	0.40504217	11.98159
TGO	MENOR DE 45	12	31.8752648	6.95777264	17.27185
	MAYOR DE 45	26	28.9837130	7.20830517	18.59873
TGP	MENOR DE 45	12	47.4098507	11.6401061	21.29396
	MAYOR DE 45	26	36.3178939	9.71590965	19.44269

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig	t	gl	Sig(bilateral)	Diferencia de medias	Error tip de la diferencia	95% intervalo de confianza para la diferencia	
									Superior	Inferior
Alb	Se han asumido varianzas iguales	2.514	.122	.783	36	.439	8.30381	23.38041	-29.1138	65.72149
	No se han asumido varianzas iguales			.714	17.466	.485	8.30381	25.63218	-35.6655	72.27321
Bil	Se han asumido varianzas iguales	2.504	.122	.820	36	.418	19.41650	23.69122	-28.6315	67.46453
	No se han asumido varianzas iguales			.747	17.461	.465	19.41650	25.97672	-35.2795	74.11255
Fos	Se han asumido varianzas iguales	.270	.607	-.098	36	.923	51.17563	12.05714	-25.6286	23.27738
	No se han asumido varianzas iguales			-.119	34.317	.026	51.17563	9.89475	-21.2773	18.92608
GGT	Se han asumido varianzas iguales	.073	.789	.030	36	.976	.38021	12.78816	-25.5553	26.31580
	No se han asumido varianzas iguales			.033	28.571	.974	.38021	11.42925	-23.0105	23.77091
Prot	Se han asumido varianzas iguales	.000	.987	3.613	36	.081	4.45428	20.60567	-32.6640	116.24451
	No se han asumido varianzas iguales			3.540	20.452	.122	4.45428	21.03367	-30.6408	118.26770
TGO	Se han asumido varianzas iguales	.007	.933	3.770	36	.251	28.08831	20.71389	-36.0785	120.09802
	No se han asumido varianzas iguales			3.753	21.256	.341	28.08831	20.80498	-34.8537	121.32290
TGP	Se han asumido varianzas iguales	2.019	.164	-.736	36	.466	-17.9137	24.33663	-67.2707	31.44323
	No se han asumido varianzas iguales			-.795	26.107	.434	-17.9137	22.53158	-64.2188	28.39138

**TABLA N14. VARIABILIDAD INTERINDIVIDUAL SEGÚN IMC EN
PARAMETROS DEL PERFIL HEPATICO EN EL LABORATORIO CENTRAL
DEL HNERM 2010**

IMC		N	Media	Desviación tip.	Error tip. de la media
ALB	20-25	8	5.4784285	0.24677325	20.05383
	≥ 26	20	5.2671152	0.23780477	16.99891
BIL	20-25	8	22.868617	0.06107061	20.31030
	≥ 26	20	40.803214	0.13658196	17.21627
FOS	20-25	8	19.470453	19.6073553	10.16721
	≥ 26	20	21.079808	20.1681068	2.21929
GGTP	20-25	8	27.337444	5.332937317	13.27989
	≥ 26	20	56.196652	19.8491261	2.34629
PROT	20-25	8	4.9025392	0.37356966	22.75471
	≥ 26	20	4.5165869	0.34714864	14.94314
TGO	20-25	8	31.880594	7.42469166	23.43588
	≥ 26	20	30.048899	7.23427248	15.03165
TGP	20-25	8	31.284836	6.30829399	23.59765
	≥ 26	20	38.372134	10.601901	16.07416

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig	t	gl	Sig(bilateral)	Diferencia de medias	Error tip de la diferencia	95% intervalo de confianza para la diferencia	
									Superior	Inferior
Alb	Se han asumido varianzas iguales	1.340	.258	1.387	26	.177	11.38141	29.84393	-19.9636	102.72648
	No se han asumido varianzas iguales			1.574	17.370	.134	11.38141	26.28914	-13.9940	96.75688
Bil	Se han asumido varianzas iguales	1.435	.242	1.361	26	.185	1.14697	30.22555	-20.9825	103.27648
	No se han asumido varianzas iguales			1.545	17.370	.140	1.14697	26.62533	-14.9366	97.23061
Fos	Se han asumido varianzas iguales	8.996	.006	.998	26	.327	7.16896	7.18057	-7.59091	21.92884
	No se han asumido varianzas iguales			.689	7.677	.511	7.16896	10.40660	-17.0058	31.34379
GGT	Se han asumido varianzas iguales	11.151	.003	1.247	26	.223	31.19277	8.97512	-7.25585	29.64140
	No se han asumido varianzas iguales			.830	7.441	.032	31.19277	13.48557	-20.3162	42.70180
Prot	Se han asumido varianzas iguales	.045	.835	-.780	26	.442	-21.5891	27.68191	-78.4901	35.31179
	No se han asumido varianzas iguales			-.793	13.420	.442	-21.5891	27.22268	-80.2136	37.03529
TGO	Se han asumido varianzas iguales	.001	.972	-.704	26	.487	-19.7333	28.01666	-77.3224	37.85567
	No se han asumido varianzas iguales			-.709	13.126	.491	-19.7333	27.84225	-79.8244	40.35764
TGP	Se han asumido varianzas iguales	2.007	.168	-1.366	26	.184	-40.3075	29.50834	-100.962	20.34775
	No se han asumido varianzas iguales			-1.412	13.901	.180	-40.3075	28.55219	-101.587	20.97200

TABLA N15. INDICE DE INDIVIDUALIDAD DE LOS PARAMETROS DEL PERFIL HEPATICO EN EL LABORATORIO CENTRAL DEL HNERM 2010

	Índice individualidad (II) media	II<0.6	II>1.4
Alb	0.53243044	20	0
Bil T	0.47911572	28	0
Fosfa	0.28852842	35	0
Gamma	0.15683687	38	0
Prot T	0.61379532	18	0
TGO	0.44457894	29	1
TGP	0.33670167	35	0

TABLA N16. RELACION VARIABILIDAD ANALITICA/INTRAINDIVIDUAL Y VARIABILIDAD ANALITICA/INTERINDIVIDUAL DE LOS PARAMETROS DEL PERFIL HEPATICO EN EL LABORATORIO CENTRAL HNERM 2010.

	Variabilidad analítica/ variabilidad biológica intraindividual						Variabilidad analítica/ variabilidad biológica interindividual				
	<0.125	0.125-0.25	0.25-0.50	0.50-0.75	0.75-1.0	> 1.0	<0.125	<0.25	0.25-0.50	0.50-0.75	>0.75
Alb	2	0	4	5	3	24	0	13	21	2	2
Bil T	3	8	14	5	2	6	19	18	1	0	0
Fosfa	3	8	8	3	5	11	34	4	0	0	0
GGT	7	9	5	6	3	8	37	1	0	0	0
PT	3	0	4	5	3	23	0	9	23	3	3
TGO	8	6	6	4	5	9	24	11	1	2	0
TGP	9	8	6	3	5	7	32	6	0	0	0
TOTAL	35	39	47	31	26	88	146	62	46	7	5

**TABLA N17. VALOR DE REFERENCIA DEL CAMBIO* EN
PARAMETROS DEL PERFIL HEPATICO EN EL LABORATORIO
CENTRAL DEL HNERM 2010**

	Albumina	Bil Total	Fosfatasa Alcalina	GGT	Proteinas Totales	TGO	TGP
1	8.31	31.34	9.15	17.72	8.06	25.93	15.39
2	6.67	53.73	19.19	32.96	7.05	43.46	48.83
3	8.15	85.91	8.70	20.76	7.81	73.33	58.18
4	6.31	31.31	10.41	9.87	6.11	21.36	19.67
5	6.43	26.40	8.54	16.15	6.87	25.18	20.30
6	4.75	30.98	9.80	15.86	4.00	11.21	16.12
7	6.10	40.53	11.44	33.48	5.82	22.85	36.22
8	8.30	55.32	12.84	11.04	6.71	17.84	17.84
9	5.78	36.70	10.35	21.60	6.21	52.97	33.57
10	9.72	45.62	14.28	19.82	8.50	16.01	19.71
11	7.73	66.33	7.07	9.86	10.97	16.21	11.81
12	7.95	32.59	14.15	52.90	8.15	60.60	58.70
13	6.32	49.37	6.12	13.85	7.06	17.28	26.42
14	7.67	40.31	8.22	9.89	7.50	13.17	17.77
15	5.46	45.21	20.61	11.20	4.65	23.69	18.76
16	6.62	42.25	22.88	20.98	6.30	38.97	62.66
17	5.53	49.41	5.66	8.08	4.95	11.87	11.62
18	5.66	76.99	35.53	16.91	7.92	46.48	34.11
19	8.59	77.41	24.26	46.20	9.14	128.87	100.50
20	10.42	39.22	41.82	45.94	10.05	55.00	57.95
21	6.06	54.99	6.37	14.52	6.83	19.17	18.25
22	8.17	52.10	30.00	13.75	7.50	31.04	37.39
23	7.76	33.27	10.18	19.97	8.39	27.07	40.50
24	9.70	35.62	33.18	13.49	9.76	25.37	26.17
25	8.93	70.23	16.47	37.89	8.66	26.63	26.94
26	9.01	54.41	16.15	31.35	9.07	103.12	72.36
27	11.97	50.28	19.22	15.84	10.96	14.84	18.10
28	9.61	76.95	17.43	42.43	10.43	36.75	42.13
29	10.44	51.40	11.59	11.08	9.86	33.30	17.02
30	7.58	25.54	15.59	15.24	7.17	22.06	40.59
31	7.23	60.03	26.55	50.01	7.75	39.52	63.16
32	10.20	95.26	28.56	80.23	9.26	59.46	58.09
33	5.34	83.59	9.82	62.26	7.75	71.09	77.91
34	11.78	55.58	19.30	22.87	12.01	16.83	28.67
35	5.40	88.90	8.75	24.08	3.77	40.92	34.07
36	7.01	42.77	3.43	26.69	4.37	40.35	53.02
37	6.29	36.24	37.81	27.16	7.17	57.03	36.93
38	8.40	72.61	13.01	30.72	8.96	18.29	17.02

El Valor del Cambio de Referencia está expresado en porcentaje (%).

V. DISCUSION

El objetivo de este trabajo es determinar la Variabilidad Biológica en sus dos componentes, intra e interindividual en analitos del perfil hepático en mujeres aparentemente sanas y relacionar sus valores con dos variables, una modificable, el Indice de Masa Corporal (IMC) y otra no modificable, la edad. Adicionalmente se pudo determinar algunas características de calidad con las que está trabajando el Laboratorio Central del HNERM.

La variabilidad biológica intraindividual es la fluctuación de la concentración de los componentes de los fluidos biológicos alrededor del punto de equilibrio. La variabilidad biológica interindividual viene indicada por las diferencias en el punto de equilibrio de los componentes de los fluidos biológicos entre las distintas personas.

Los valores medios de variabilidad biológica que encontramos son: albumina 1.12, bilirrubina total 13.52, fosfatasa alcalina 4.03, GGTP 6.79, proteínas totales 1.08, TGO 9.33 y TGP 10.33. Todos estos valores expresados en términos de coeficiente de variación (CV).

El Grupo de la Comisión de Calidad Analítica de la Sociedad Española de Química Clínica (SEQC) estableció los siguientes valores de variabilidad biológica: albumina 3.1, bilirrubina total 25.6 , fosfatasa alcalina 6.4 , GGTP 13.8 , proteínas

totales 2.7 , TGO 12.5 y TGP 24. Estos valores son los más aceptados internacionalmente y sirven de referencia en numerosos trabajos.

Si bien nuestros valores de variabilidad biológica son comparativamente más bajos para estos siete analitos, hay que tener en cuenta que los valores de la SEQC se calculan a partir de la revisión de una serie de publicaciones y artículos de manera que es un cálculo indirecto.

Terrés-Speziale en su estudio en un laboratorio de referencia mexicano encuentra los siguientes valores: albumina 2.4, bilirrubina total 19 , fosfatasa alcalina 10.2 , GGTP 23 , proteínas totales 2.9, TGO 14.6 y TGP 21.6.

Los valores de variabilidad interindividual que encontramos fueron: albumina 5.23 , bilirrubina total 39.59 , fosfatasa alcalina 20.56 , GGTP 59.04 , proteínas totales 4.54 , TGO 30 y TGP 39.35. Estos hallazgos si son más parecidos a los de la SEQC : albumina 4.2 , bilirrubina total 30.5 , fosfatasa alcalina 24.8 , GGTP 41 , proteínas totales 4 , TGO 18 y TGP 41.6.

En nuestro estudio no hallamos relación significativa entre la edad y la variabilidad biológica intraindividual en ningunos de los analitos evaluados. No encontramos ningún estudio disponible en la literatura que intente relacionar ambas variables.

Encontramos relación significativa entre el IMC y la variabilidad intraindividual para la TGP, donde a mayor IMC mayor variabilidad intraindividual. No se encontró relación entre estas variables para los demás analitos. Si bien no encontramos ningún estudio que relacione estas variables, nuestros resultados difieren de lo establecido en la guía de la National Academy of Clinical Biochemistry que indica que la variabilidad intraindividual en ambas transaminasas aumenta 40-50% con alto IMC, en fosfatasa alcalina aumenta 25% con IMC aumentado y en GGTP es 25% mayor con leve incremento del IMC y 50% mayor con $IMC > 30$.

En cuanto a la variabilidad interindividual, encontramos que para la fosfatasa alcalina a mayor edad disminuye la variabilidad interindividual. Para los otros analitos no hallamos relación significativa entre la variabilidad interindividual, la edad y el IMC. No encontramos datos disponibles en la literatura con los cuales contrastar nuestros resultados.

En lo que respecta a la individualidad, ésta se calcula mediante el cociente entre los coeficientes de variación biológicos intra e interindividuales (CV_i/CV_g). Nosotros encontramos que los siete analitos tienen una fuerte individualidad (76% de los valores < 0.6), lo cual es congruente con estudios previos. Según la base de datos elaborada por la SEQC la individualidad es muy frecuente (en 276 de las 319 magnitudes incluidas en la base de datos de variabilidad biológica, el índice de individualidad es inferior a 0.6).

Como este índice indica acerca de la utilidad de los valores referenciales usados en el laboratorio, a la luz de nuestros resultados creemos que éstos deben recalcularse (generalmente usamos los valores incluidos en los insertos de los reactivos) pues no son útiles en discriminar resultados anormales, especialmente cuando sólo se dispone de un único dato analítico.

Para analitos con fuerte individualidad cuando, por el contrario, disponemos de más de un valor analítico, resulta de gran utilidad la comparación aplicando el valor de referencia de cambio (VRC) o delta check usando la sgte fórmula:

$$\Delta\text{Check}=\text{VRC}= 2^{1/2} \cdot Z_p (CVa^2 + CVi^2)^{1/2} = 2.77 (CVa^2 + CVi^2)^{1/2}$$

Cuando el rango de probabilidad de cambio es bidireccional y establecido a 95%,
 $Z_p= 1.96$

Cuando la diferencia entre dos resultados consecutivos de la misma prueba en un paciente es inferior al valor “Delta Check” calculado, se podría inferir con una confianza del 95% que no hay errores en la última determinación y, por tanto, se puede liberar el resultado al Sistema Informático del Laboratorio (SIL) para elaborar el informe del paciente.

Si la diferencia fue superior al valor delta calculado, se podría decir que la diferencia entre ambos resultados puede evidenciar un cambio en el estado del paciente o bien investigar si se ha producido un error por confusión de la muestra, interferencia analítica, etc. en cuyo caso no se debe liberar el resultado al SIL hasta descartar que no existe error.

Que este cambio en el VRC represente un cambio en el estado de salud del paciente, es la aplicación más relevante de la variabilidad biológica, al permitir establecer de forma objetiva el “valor de referencia del cambio(VRC)”, por cuanto es de gran trascendencia clínica y se da la circunstancia que la mayoría de los laboratorios fallamos en su aplicación.

Idealmente este cálculo debería estar implementado en el SIL. Se debería tener la información de cada paciente, como lo mostramos en nuestros resultados. Ya comienza a haber laboratorios donde, en la pantalla de validación facultativa del SIL, queda marcada una diferencia significativa entre el resultado que se está revisando y el anterior.

Parece claro que, en las magnitudes con fuerte individualidad, sería mucho más informativo para el clínico comunicarle si existe diferencia clínicamente significativa entre el último resultado y el anterior del paciente, que limitarse a mostrarle si un resultado está fuera o dentro del intervalo de referencia poblacional.

Los laboratorios deberían insistir ante los fabricantes de sistemas informáticos para laboratorios de la importancia de incluir este tipo de cálculos en sus programas y, en consecuencia, los laboratorios en el informe que entregan a los clínicos.

Sin embargo, hay una importante salvedad: si bien no hay un número de estudios sustancial que permita un alto grado de evidencia, los datos publicados hasta la fecha

muestran que el VRC en patologías, si bien en muchas magnitudes es similar al obtenido en sujetos sanos, no siempre es así.

En un estudio de la SEQC se vió que existen valores de variabilidad biológica (CVi) superiores únicamente en 7 magnitudes biológicas que son claves en las 6 patologías sgtes: Ca ovario (Ca 125), Ca mama (Ca 15.3), Ca colorrectal (CEA), diabetes (HbA1c, microalbuminuria), patología hepática (α FP) y enfermedad de Paget (fosfatasa alcalina). En estos casos, el VRC debería calcularse tomando el CVi obtenido en individuos con patología y no en individuos sanos.

En la Conferencia de Consenso Internacional de Estocolmo de 1999 se estableció un modelo jerárquico de las especificaciones de la calidad analítica, entre las cuales se encuentran las derivadas de la variabilidad biológica. La calidad analítica de los resultados de un laboratorio se puede estimar a través de indicadores derivados de la variabilidad biológica. Así, es posible calcular la imprecisión (CV), el error sistemático (ES) y el error total (ET) y compararlos con las especificaciones de la calidad establecidas. El grado de cumplimiento de dichas especificaciones asegura que los resultados satisfarán las necesidades médicas ya que por debajo de ellas un laboratorio no puede garantizar la utilidad clínica de sus resultados.

Si bien la estimación de estos parámetros escapa a los objetivos de este estudio, hay otra herramienta para el manejo de las metas analíticas de cualquier prueba de laboratorio, el coeficiente de variación relativo (CVR), el cual permite evaluar la

relación que existe entre la variabilidad analítica y la variabilidad biológica (CV_a/CV_i).

Dentro de las especificaciones de la calidad establecidas por la Comisión de la Calidad Analítica de la SEQC tenemos:

- Nivel deseable si $CV_a < 0.5 CV_i$, con lo cual se añade 12% de variabilidad por causa analítica.
- Nivel mínimo si $CV_a < 0.75 CV_i$ se añade 25% y
- Nivel óptimo si $CV_a < 0.25$ añadiéndose 3% por causa analítica.

Se ha considerado que las diferentes magnitudes cumplen las especificaciones analíticas cuando el indicador es inferior al nivel de exigencia mínimo, deseable y/o óptimo según el caso.

Nuestros resultados indican que 27.8% de las determinaciones están dentro del nivel óptimo, 17.6% en el nivel deseable, 11.6% en el nivel mínimo y un 9.9 % no cumple con esta especificación ($CV_a > 0.75 CV_i$).

De manera alarmante comprobamos que en el 33.08% de las determinaciones la variabilidad analítica resultó mayor que la biológica, lo cual es considerado fuera de control analítico.

En lo que respecta a la relación de la variabilidad analítica con la variabilidad interindividual, encontramos que en el 54.8% de las determinaciones la variabilidad analítica fue menor del 12.5% de la interindividual, cumpliendo así con uno de los criterios de Aspen. Solo el 1.8% estuvo fuera de control analítico ($CV_a > CV_g$).

El modelo de Estocolmo de especificaciones de la calidad debe ser implementado en los laboratorios clínicos. Si bien es necesario consensuar criterios de la calidad más estrictos como el seis sigma, que nos llevarán hacia la acreditación de laboratorios, como se concluyó en la reunión de expertos en control de calidad en Sitges en 2009.

Con este trabajo se pretende poner de manifiesto el gran papel que puede desempeñar el laboratorio clínico en el cuidado de la salud del paciente. Es nuestro deber como profesionales desempeñar este papel ahora mismo y en el futuro.

VI. CONCLUSIONES

No hay significancia estadística en torno a la variabilidad biológica intraindividual y la edad. Hay significancia estadística entre la variabilidad biológica intraindividual y el IMC para la TGP, donde a mayor IMC mayor será la variabilidad biológica ($P < 0.05$). Hay significancia estadística entre la variabilidad interindividual y el IMC para la GGTP, donde a mayor IMC mayor será la variabilidad interindividual ($P < 0.05$). Hay significancia estadística entre la variabilidad interindividual y la edad para la fosfatasa alcalina, donde a mayor edad menor será la variabilidad interindividual ($P < 0.05$).

Resulta evidente que se debe mejorar el control analítico de los análisis realizados en el Laboratorio Central del HNERM puesto que no es posible que uno de cada tres resultados tenga una variabilidad analítica superior a la variabilidad biológica intraindividual, lo que se considera totalmente fuera de control.

Finalmente, es necesario calcular el Valor de Referencia del Cambio en todos los pacientes para los analitos del perfil hepático, ya que estas pruebas exhiben una alta individualidad y por tanto los valores referenciales no son capaces de discriminar resultados anormales que reflejen un cambio en el estado de salud de los pacientes.

VII. RECOMENDACIONES

- Difundir los resultados obtenidos en relación a determinar la magnitud de la variabilidad biológica intraindividual e interindividual en los parámetros del perfil hepático en el Laboratorio Central del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati.
- Desarrollar una investigación prospectiva más amplia, aplicando un instrumento donde se consigne más variables.
- Desarrollar una investigación, que pueda relacionar los resultados obtenidos sobre la magnitud de la variabilidad biológica intraindividual e interindividual en los parámetros del perfil hepático en los demás hospitales de nuestro medio.
- Investigar la variabilidad biológica y sus componentes en patologías específicas y prevalentes.
- Estimar el valor de referencia del cambio en los parámetros del perfil hepático e incorporar dicho calculo en el Sistema Informático del Laboratorio y por ende en el informe de resultados.
- Incorporar el modelo de especificaciones de la calidad analítica

de Estocolmo basados en la variabilidad biológica.

- Incorporar sistemas de control de calidad mas rigurosos como el seis sigma a fin de alcanzar la cada vez más necesaria acreditación.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kallner Anders. The uncertainty concept and its implications for laboratory medicine. *Bioquímica* 2007; 32 (1):25-29.
2. Terrés-Speziale AM. Estimación de la incertidumbre y de la variabilidad total en el laboratorio. *Rev. Mex Patol Clin* 2006; 53 (4):185-96.
3. Kaplan LA. Determination and application of desirable analytical performance goals: The ISO/TC 212 approach. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59:479-82.
4. Terrés-Speziale AM. Importancia de la Variabilidad Biológica y de la Relevancia Médica en ISO 15189. *Rev Mex Patol Clin* 2003; 50 (3):118-28.
5. Terrés-Speziale AM. Utilidad de los estudios de laboratorio en el individuo supuestamente sano. *Rev Mex Patol Clin* 1987; 32:2.
6. Terrés-Speziale AM, Razo Morales D. Fórmula roja: Límites de referencia biocronológicos y niveles de decisión clínica. *Rev. Med IMSS* 2000; 38 (4):313-21.
7. Terrés-Speziale AM. Marcadores biológicos de envejecimiento. *Rev. Med Patol Clin* 2000; 47 (2):119-20.
8. Álvarez L, Ricos C, Peris P et al. Components of Biological Variation of Biochemical Markers of Bone Turnover in Paget's Bone Disease. *Bone* 2000; 26 (6):571-76.

9. Fraser CG. Quality specifications in laboratory medicine. Clin Biochem Revs 1996; 17:109-14.
10. Ricós C, Cava F, García-Lario J et al. The reference change value: a proposal to interpret laboratory reports in serial testing based on biological variation. Scand J Clin Invest 2004; 64:175-84.
11. Bolann B, Asberg A. Analytical quality goals derived from the total deviation from patient's homeostatic set points, with a margin for analytical errors. Scand J Clin Invest 2004; 64: 443-50.
12. Ricós C, Álvarez V, Cava F et al. Current databases on biological variation: pros, cons and progress. Scand J Clin Lab Invest 1999; 59:491-500.
13. Fraser Callum. Inherent biological variation and reference values. Clin Chem Lab Med 2004; 42(7):758-64.
14. Doménech V, Hernandez A, Ricós C et al. Variación Biológica en patologías: revisión de datos y consecuencias clínicas. Rev. Lab Clin 2008; 1 (1):17-23.
15. Fraser Callum, Harris Eugene. Generation and application of data on biological variation in clinical chemistry. Crit Rev. Clin Lab Sci 1989; 27(5):409-29.
16. Harris W, Thomas R. Biological variability of blood omega-3 biomarkers. Clin Biochem 2010; 43:338-40.

17. Lott J, Nolte F, Gretch D et al. Guías del laboratorio para screening, diagnóstico y monitoreo de la lesión hepática. *Acta Bioquim Clin Latinoam* 2005; 39(3):359-76.
18. Bergmeyer HU, Scheibe P, Wahlefeld AW. Optimization of methods for aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase. *Clin Chem* 1978; 24: 58-73.
19. Vanderlinde RE. Review of pyridoxal phosphate and the transaminases in liver disease. *Ann Clin Lab Sci* 1986; 16: 79-93.
20. Allman MA, Pang E, Yau DF, Stewart PM, Tiller DJ, Truswell AS. Elevated plasma vitamers of vitamin B6 in patients with chronic renal failure on regular hemodialysis. *Eur J Clin Nutr* 1992; 46: 679-83.
21. Dybkaer R. International Federation of Clinical Expert Panel on Theory of Reference Values and International Committee for Standardization in Haematology Standing Committee on Reference Values: Approved recommendation (1987) on the Theory of Reference Values Part 6. Presentation of observed values related to reference values. *Lab medica* 1988 (Apr/May), 27-30.
22. Moss DW. Multiple forms of acid and alkaline phosphatases: genetics, expression and tissue modification. *Clin Chim Acta* 1986; 161: 123-35.

23. Moss DW. Physicochemical and pathophysiological factors in the release of membrane-bound alkaline phosphatase from cells. Clin Chim Acta 1997; 257: 133-40.
24. Chowdhury JR, Wolkoff AW, Chowdhury NR, Arias IM. Hereditary jaundice and disorders of bilirubin metabolism. In: The metabolic and molecular bases of inherited disease, Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, eds., New York: McGraw-Hill, Inc.; 1995; 2: 2161-208.
25. Ihara H, Shino Y, Hashizume N, et al. Effect of light on total and direct bilirubin by an enzymatic bilirubin oxidase method. J Anal Biol Sci 1997; 20: 349-54.
26. Dumas BT, Wu TW. The measurement of bilirubin fractions in serum. Crit Rev Clin Lab Sci 1991; 28: 415-46.
27. Dumas BT, Peters T. Serum and urine albumin: a progress report on their measurement and clinical significance. Clin Chim Acta 1997; 258: 3-20.
28. Dufour, DR. Gender related differences in liver function and integrity tests. Clin Chem 1998; 44: 137.
29. Hernández C, Francisco G, Chacón P et al. Biological variation of lipoprotein (a) in a diabetic population. Analysis of the causes and clinical implications. Clin Chem Lab Med 2003; 41 (8):1075-80.

- 30.** Talwar D, Azharuddin M, Williamson C et al. Biological variation of vitamins in blood of healthy individuals. Clin Chem 2005; 51(11):2145-50.

IX. ANEXOS

ANEXO A

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Doña....., de.....años de edad y con DNI N.....manifiesto que he sido informado(a) sobre los riesgos que podría suponer para mi salud la extracción de un volumen de 5 ml de sangre 8 días alternos para cubrir los objetivos del proyecto de investigación titulado “Investigación de la Variabilidad Biológica del Perfil Hepático en el Laboratorio Central del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati 2010”.

He sido también informado(a) que mis datos personales serán protegidos y mantenidos en el anonimato.

Tomando ello en consideración, otorgo mi consentimiento a que esta extracción tenga lugar y sea utilizada para cubrir los objetivos especificados en el proyecto.

Lima de Julio de 2010



Huella digital

Firma